



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 22 804 T2** 2008.07.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 456 180 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 22 804.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/05778**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 805 823.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/055860**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.07.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 231/12** (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0130733	21.12.2001	GB
0225688	04.11.2002	GB

(73) Patentinhaber:

**Vernalis (Cambridge) Ltd., Abington, Cambridge,
GB; Cancer Research Technology Ltd., London,
GB; Institute of Cancer Research, London, GB**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**DRYSDALE, Martin James, Abington, Cambridge
CB1 6GB, GB; DYMOCK, Brian William, Abington,
Cambridge CB1 6GB, GB; BARRIL-ALONSO,
Xavier, Abington, Cambridge CB1 6GB, GB;
WORKMAN, Paul, London SW7 3RP, GB; PEARL,
Laurence Harris, London SW7 3RP, GB;
PRODROMOU, Chrisostomos, London SW7 3RP,
GB; MACDONALD, Edward, London SW7 3RP, GB**

(54) Bezeichnung: **3-(2,4)DIHYDROXYPHENYL-4-PHENYLPYRAZOLE UND DEREN MEDIZINISCHE VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen therapeutische Verbindungen und ihre Verwendung in der Therapie. Genauer betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung bestimmter hier beschriebener 3,4-Diarylpyrazole, sowie in vitro als auch in vivo, zur Inhibierung des Hitzeschockproteins 90 (HSP90) und zur Behandlung von durch HSP90 vermittelter Zustände, einschließlich z. B. Krebs. Die vorliegende Erfindung betrifft auch solche Verbindungen, solche Verbindungen umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen, solche Verbindungen zur medizinischen Verwendung, solche Verbindungen zur Verwendung in der Behandlung von durch HSP90 vermittelten Zuständen, einschließlich z. B. Krebs, und die Verwendung solcher Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln für solche Behandlungen.

Hintergrund

[0002] Molekulare Chaperone erhalten die geeignete Faltung und Konformation von Proteinen und sind wesentlich bei der Regulierung des Gleichgewichts zwischen Proteinsynthese und Abbau. Es wurde gezeigt, dass sie nicht nur eine wesentliche Rolle in der zellulären Stressantwort spielen, aber auch wichtig sind zur Regulierung vieler wichtiger zellulärer Funktionen, wie Zellproliferation und Apoptose (Jolly und Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

Hitzeschockproteine (HSPs)

[0003] Das Aussetzen von Zellen gegenüber einer Anzahl von Umweltbelastungen, einschließlich Hitzeschock, Alkoholen, Schwermetallen und oxidativem Stress, resultiert in der zellulären Akkumulation einer Anzahl von Chaperonen, die allgemein als Hitzeschockproteine (HSPs) bekannt sind. Dieser Effekt wird durch den Transkriptionsfaktor Hitzeschockfaktor 1 (HSF1) vermittelt und wird als "Hitzeschockantwort" (Morimoto, 1998) bezeichnet. Induktion von HSPs schützt die Zelle gegen initiale Stressverletzung, verstärkt die Erholung und führt zur Aufrechterhaltung eines Stresstoleranzzustands. Es wurde jedoch auch deutlich, dass bestimmte HSPs auch eine wichtige molekulare Chaperonrolle unter normalen stressfreien Bedingungen durch Regulieren der korrekten Faltung, Abbau, Lokalisierung und Funktion einer wachsenden Anzahl wichtiger zellulärer Proteine spielen könnte.

[0004] Eine Anzahl von Multigenfamilien von HSPs existiert mit individuellen Genprodukten, die im Hinblick auf zelluläre Expression, Funktion und Lokalisierung variieren. Sie werden nach ihrem Molekulargewicht klassifiziert, z. B. HSP70, HSP90 und HSP27. Ausnahmen zu dieser Nomenklaturregel sind eine kleine Untergruppe von Chaperonen, die als Glucose regulierende Proteine identifiziert wurden, z. B. GRP94 und GRP75.

[0005] Zahlreiche Erkrankungen beim Menschen können als Ergebnis einer Missfaltung beim Protein erworben werden (Überblick in Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Daher könnte sich die Entwicklung von Therapien, die die molekulare Chaperonmaschinerie unterbrechen, als günstig erweisen. Bei einigen Zuständen (z. B. Alzheimer-Erkrankung, Prionenkrankheit und Huntington-Erkrankung) können falsch gefaltete Proteine zu einer Proteinaggregation führen, was zu neurodegenerativen Störungen führt. Außerdem können fehlgefaltete Proteine zu einem Verlust der Wildtyp- Proteinfunktion führen, was zu deregulierten molekularen und physiologischen Funktionen in der Zelle führt.

[0006] HSPs wurden auch mit Krebs in Verbindung gebracht. Es gibt z. B. Beweise für eine differenzielle Expression von HSPs, die zu der Stufe der Tumorprogression in Bezug stehen können (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991). Als Ergebnis der Beteiligung von HSP90 an verschiedenen kritischen onkogenen Stoffwechseln und der Entdeckung, dass bestimmte natürliche Produkte mit einer Antikrebsaktivität dieses molekulare Chaperon als Ziel haben, wurde das faszinierende neue Konzept entwickelt, dass die Inhibierung der HSP-Funktion bei der Behandlung von Krebs nützlich sein könnte. Der erste molekulare Chaperoninhibitor durchläuft gegenwärtig die klinischen Versuche.

HSP90

[0007] HSP90 bildet ca. 1 bis 2 des gesamten zellulären Proteins und liegt üblicherweise in der Zelle als Dimer in Assoziation mit einem von einer Anzahl anderer Proteine vor (siehe hier z. B. Pratt, 1997). Es ist für die Zelllebensfähigkeit essentiell und zeigt duale Chaperonfunktionen (Young et al., 2001). Es spielt eine Schüs-

selbste bei der zellulären Stressreaktion durch Interaktion mit vielen Proteinen, nachdem ihre native Konformation durch verschiedene Umweltbelastungen, wie z. B. Hitzeschock, verändert wurde, stellt eine richtige Proteinfaltung sicher und verhindert eine nicht spezifische Aggregation (Smith et al., 1998). Zusätzlich legen kürzliche Ergebnisse nahe, dass HSP90 auch eine Rolle bei einer Pufferung gegen die Wirkungen einer Mutation spielen kann, vermutlich durch Korrektur einer falschen Faltung mutierter Proteine (Rutherford and Lindquist, 1998). HSP90 hat jedoch auch eine wichtige regulatorische Rolle. Unter normalen physiologischen Bedingungen spielt HSP90 zusammen mit dem endoplasmatischen Retikulumhomolog GRP94 eine Haushälterrolle in der Zelle, erhält die Konformationsstabilität und die Reifung etlicher Schlüsselklientenproteine. Diese können in drei Gruppen unterteilt werden: (a) Steroidhormonrezeptoren, (b) Ser/Thr oder Tyrosinkinase (z. B. ERBB2, RAF-1, CDK4 und LCK) und (c) eine Sammlung von anscheinend nicht miteinander in Beziehung stehenden Proteinen, z. B. Mutant p53 und die katalytische Untereinheit der Telomerase hTERT. All diese Proteine spielen regulatorische Schlüsselrollen in vielen physiologischen und biochemischen Prozessen in der Zelle. Neue HSP90-Klientenproteine werden kontinuierlich identifiziert.

[0008] Die hoch konservierte HSP90-Familie beim Menschen besteht aus vier Genen, nämlich den zytosolischen HSP90 α - und HSP90 β -Isoformen (Hickey et al., 1989), GRP94 im endoplasmatischen Retikulum (Argon et al., 1999) und HSP75/TRAP1 in der Mitochondrienmatrix (Felts et al., 2000). Es wird angenommen, dass all diese Familienmitglieder einen ähnlichen Wirkmodus aufweisen, jedoch an unterschiedliche Klientenproteine binden, abhängig von ihrer Lokalisierung in der Zelle. Man weiß z. B., dass ERBB2 ein spezifisches Klientenprotein von GRP94 ist (Argon et al., 1999) und von dem Typ 1-Tumornekrosefaktorrezeptor (TNFR1) und RB wurde gezeigt, dass sie Klienten von TRAP1 sind (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

[0009] HSP90 nimmt an einer Reihe von komplexen Wechselwirkungen mit einem breiten Bereich von Klienten- und regulatorischen Proteinen teil (Smith, 2001). Obwohl die präzisen molekularen Details noch ermittelt werden müssen, haben biochemische und röntgenkristallographische Studien (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997), die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, immer detailliertere Einblicke in die Chaperonfunktion von HSP90 gewährt.

[0010] Das Monomer von HSP90 besteht aus konservierten 25 kDa N-terminalen und 55 kDa C-terminalen Domänen, die durch eine geladene Linkerregion (nicht in TRAP1 vorhanden) miteinander verbunden sind (Prodromou und Pearl, 2000a). Es wurde berichtet, dass sowohl die N- und C-Enden von HSP90 an Substratpolypeptide binden, einschließlich Klientenproteine und Co-Chaperone. Der N-Terminus enthält eine unübliche ATP-Bindungsstelle, die eine strukturelle Homologie mit Typ II-Topoisomerasegyrase B, einem N-terminalen Fragment des MuTL-DNA-Mismatch-Repairproteins und ein C-terminales Fragment der Histidinkinase Che A aufweist (Prodromou und Pearl, 2000a).

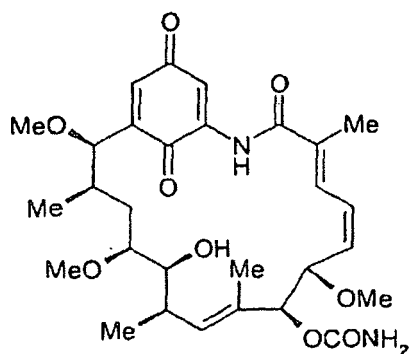
[0011] Folgend auf frühere Kontroversen zu diesem Punkt wird es nun deutlich, dass HSP90 ein ATP-abhängiges molekulares Chaperon ist (Prodromou et al., 1997), wobei die Dimerisierung der Nucleotidbindungsdomänen für die ATP-Hydrolyse essentiell ist, was wiederum für die Chaperonfunktion essentiell ist (Prodromou et al., 2000a). Die Bindung von ATP führt zur Bildung von toroiden Dimerstrukturen, worin die N-terminalen Domänen in engerem Kontakt miteinander gebracht werden, was zu einer Konformationsverlagerung führt, die als "Clamp-Mechanismus" bekannt ist (Prodromou und Pearl, 2000b).

[0012] Die Funktion von HSP90 wird reguliert durch Assoziation mit einer Anzahl von Co-Chaperonen, die auf verschiedene Weisen zur Bildung einer Reihe von multimeren Proteinkomplexen kombinieren. Wechselwirkungen mit diesen verschiedenen Partnern in unterschiedlichen Heterokomplexen kann durch zeitliche, räumliche und biochemische Faktoren eingeschränkt sein. Eine Anzahl dieser Co-Chaperone enthält eine Tetraco-peptid-Wiederholungseinheit, und das Binden dieser Proteine an HSP90 wurde zu dem C-terminalen MEEVD-Motiv lokalisiert (Prodromou und Pearl, 2000a).

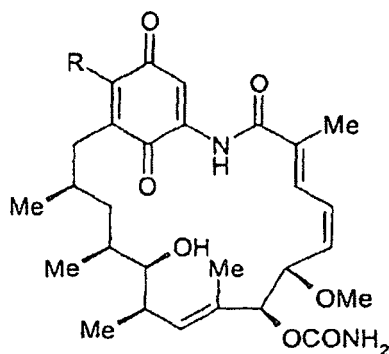
[0013] Eine Anzahl von Übersichtsartikeln beschreibt detailliert die molekulare Chaperonrolle von HSP90 und seine Wichtigkeit bei der Konformationsstabilität und Funktion der bis heute identifizierten Klientenproteine (Scheibel et al., 1998; Smith et al., 2001).

Bekannte HSP90-Inhibitoren

[0014] Die erste Klasse von HSP90-Inhibitoren, die entdeckt wurde, war die Benzochinonansamycin-Klasse, die die Verbindungen Herbimycin A und Geldanamycin beinhaltet:



Herbimycin A

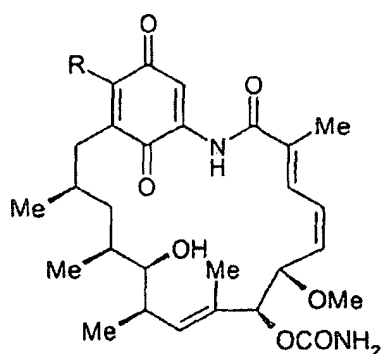


Geldanamycin (R = OMe)

[0015] Diese Mittel sind natürliche Produkte, die ursprünglich aus Actinomycetnährmedien isoliert wurden (DeBoer, 1970). Es dauerte jedoch bis in die 1980iger Jahre, dass ihre potentielle Anwendung als Antitumor-mittel entdeckt wurde. Es wurde gezeigt, dass sie den malignen Phänotyp von Fibroblasten umkehren, transformiert durch das v-Src-Onkogen (Uehara et al., 1985), und darauf folgend eine potente Antitumoraktivität sowohl in vitro- (Schulte et al., 1998) als auch in vivo-Tiermodellen (Supko et al., 1995) zeigten.

[0016] Ursprünglich wurde angenommen, dass die Benzochinonansamycine als Tyrosinkinaseinhibitoren wirken. Jedoch stellt sich seitdem heraus, dass die Depletion onkogener Proteinkinasen über den Ubiquitinproteasom-Pfad eher als die Inhibierung ihrer katalytischen Aktivität überwiegend verantwortlich für ihre Antitumor-aktivität ist. Anschließende Immunpräzipitation und Affinitätsmatrixstudien haben gezeigt, dass der Hauptmechanismus der Wirkung von Geldanamycin die Bindung an HSP90 involviert (Whitesell et al., 1994; Schulte und Neckers, 1998). Weiterhin haben röntgenkristallographische Studien gezeigt, dass Geldanamycin an der ATP-Bindungsstelle kompetiert und die intrinsische ATPase-Aktivität von HSP90 inhibiert (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Dies verhindert wiederum die Bildung der reifen multimeren HSP90-Komplexe, die die Klientenproteine beschützen können. Als Ergebnis sind die Klientenproteine das Ziel für einen Abbau über den Ubiquitinproteasomweg. Kürzliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass dies die Rekrutierung anderer regulatorischer Proteine – wie die Ubiquitinligase, Carboxyterminus von HSC70-Wechselwirkungsprotein (CHIP) – mit dem HSP90-Komplex involviert (Connell et al., 2001). Die besonderen Funktionen dieser HSP90-Klientenproteine, und wie sie durch die HSP90-Inhibierung beeinflusst werden können, ist in zwei früheren Übersichtspartikeln über HSP90-Inhibitoren beschrieben worden (Neckers et al., 1999; Ochel et al., 2001).

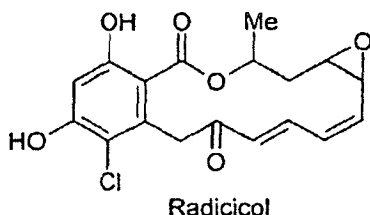
[0017] Geldanamycin zeigte eine Aktivität in menschlichen Tumorexograft-Modellen, aber die Progression dieser Verbindung in klinische Versuche wurde angehalten, aufgrund nicht annehmbarer Spiegel von Hepatotoxizität, die bei für eine therapeutische Aktivität benötigten Dosen beobachtet wurde (Supko et al., 1995). Jedoch nach dem Screenen eines Bereichs von Geldanamycinanaloga beim US National Cancer Institute (NCI) wurde beobachtet, dass 17-Allylamino, 17-Demethoxygeldanamycin (17AAG) die Eigenschaft der HSP90-Inhibierung erhält, was zu einer Klientenproteindepletion und Antitumoraktivität in Zellkultur und Xenograftmodellen führt (Schulte et al., 1998; Kelland et al., 1999), jedoch eine geringere Hepatotoxizität als Geldanamycin aufweist (Page et al., 1997). 17AAG wird gegenwärtig in Phase I-klinischen Versuchen unter Verwendung verschiedener Vorbereitungskuren unter der Federführung des NCI und der UK Cancer Research Campaign (CRC) bewertet.

17AAG (R = NHCH₂CH=CH₂)

[0018] Ein Bereich von Geldanamycinanaloga wurde bereits beschrieben (Schnur et al., 1995a und b), von denen 17AAG das erfolgsversprechendste, in Bezug auf den therapeutischen Index, schien. Die klinische Entwicklung von 17AAG und die Suche nach weiteren Analoga, die verbesserte pharmazeutische Eigenschaften (z. B. Löslichkeit, orale Bioverfügbarkeit) und unterschiedliches pharmakologisches Verhalten (Sybert und Spiegel, 2001) zeigen, dauert an.

[0019] Strukturaktivitätsbeziehungen (SAR) mit 17AAG-Analoga warfen mehr Licht auf die chemischen Eigenschaften, die für HSP90-inhibitorische Aktivität und auch für den NQO1-Verstärkungseffekt benötigt werden (Schnur et al., 1995a und b, Maloney et al., 1999).

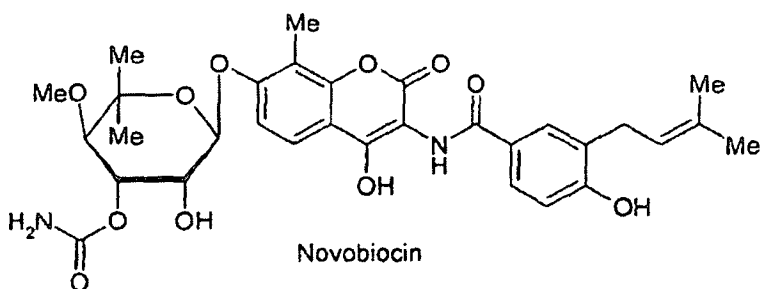
[0020] Radicol ist ein makrozyklisches Antibiotikum, isoliert aus *Monosporium bonorden*. Es wurde gezeigt, dass es den malignen Phänotyp von v-Src und v-Ha-Ras transformierten Fibroblasten umkehrt (Kwon et al., 1992; Zhao et al., 1995).



[0021] Wie die Benzochinonansamycine wurde zuerst gedacht, dass Radicol als Tyrosinkinaseinhibitor wirkt. Jedoch wurde anschließend gezeigt, dass es eine Anzahl von Signalproteinen als Konsequenz einer HSP90-Inhibierung abbaut (Schulte et al., 1998). Röntgenkristallographische Daten bestätigten, dass Radicol auch an die N-terminale Domäne von HS290 bindet und die intrinsische ATPase-Aktivität inhibiert (Roe et al., 1998). Interessanterweise zeigt Radicol eine größere Potenz beim Inhibieren der HSP90-ATPase-Aktivität, verglichen mit Geldanamycin und 17AAG (Panaretou et al., 1998), obwohl sie ähnliche wachstumsinhibitorische Wirkungen auf Tumorzellen besitzen. Dies kann auch die Konsequenz von Unterschieden in der zellulären Aufnahme oder Metabolismus dieser Verbindungen sein. Radicol bindet an alle HSP90-Familienmitglieder, obwohl es eine schwächere Bindungsaffinität sowohl an GR294 als auch an TRAP1 als die zytosolischen HSP90-Isoformen aufweist (Schulte et al., 1999).

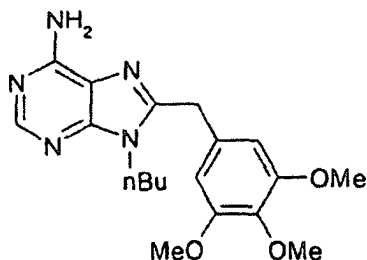
[0022] Die Struktur von Radicol hat jedoch wie 17AAG eine Anzahl ungünstiger pharmakologischer Eigenschaften, die zu einem nachteiligen Metabolismus führen können. Diese schließen einen Epoxidrest, Keto-Gruppe, zwei phenolische Hydroxylgruppen und Michael-Rezeptor ein. Radicol fehlt es an einer Antitumoraktivität in vivo aufgrund instabiler chemischer Natur der Verbindung. Oximderivate von Radicol (KF25706 und KF58333) wurden synthetisiert, die die HSP90-inhibitorische Aktivität von Radicol aufrechterhalten, und KF25706 zeigte eine in vivo-Antitumoraktivität in menschlichen Tumorengraftmodellen (Soga et al., 1999).

[0023] Von Coumarinantibiotika ist bekannt, dass sie an die bakterielle DNA-Gyrase an einer ATP-Bindungsstelle binden, die zu der von HSP90 homolog ist. Es wurde gezeigt, dass das Coumarin, Novobiocin, an den Carboxyterminus von HSP90 bindet, d. h. an eine andere Stelle als die, die von den Benzochinonansamycinen und Radicol besetzt wird, die an den N-Terminus binden (Marcu et al., 2000b). Dies führt jedoch immer noch zu einer Inhibierung der HSP90-Funktion und einem Abbau einer Anzahl von HSP90-Chaperonsignalproteinen (Marcu et al., 2000a). Geldanamycin kann nicht an HSP90, folgend auf Novobiocin binden; dies legt nahe, dass eine gewisse Wechselwirkung zwischen den N- und C-terminalen Domänen existieren muss und ist mit der Ansicht konsistent, dass beide Stellen für die HSP90-Chaperoneigenschaften wichtig sind.



[0024] Ein auf Purin basierender HSP90-Inhibitor, PU3, wurde auf Basis rationalem Drug-Design mit Hilfe der Röntgenkristallstruktur synthetisiert (Chiosis et al., 2001). Es wurde gezeigt, dass dieses Mittel in einem Abbau

von Signalmolekülen resultiert, einschließlich ERBB2, und zu einem Zellzyklusstillstand und einer Differenzierung bei Brustkrebszellen führt (Chiosis et al., 2001). Obwohl weniger potent als 17AAG, ist es löslicher und kann deshalb in üblicheren Trägern formuliert werden, und könnte möglicherweise eine vorteilhaftere orale Bioverfügbarkeit aufweisen.



HSP90 als therapeutisches Target

[0025] Aufgrund seiner Beteiligung an der Regulierung einer Anzahl von Signalwegen, die beim Antrieb des Phänotyps eines Tumors eine Schlüsselrolle spielen, und der Entdeckung, dass bestimmte bioaktive natürliche Proteine ihre Wirkung über die HSP90-Aktivität ausüben, wird das molekulare Chaperon HSP90 gegenwärtig als neues Target für eine Antikrebs-Arzneimittelentwicklung bewertet (Neckers et al., 1999).

[0026] Der vorherrschende Wirkmechanismus von Geldanamycin, 17AAG, und Radicicol involviert die Wirkung an HSP90 an der ATP-Bindungsstelle, die in der N-terminalen Domäne des Proteins lokalisiert ist, was zu einer Inhibierung der intrinsischen ATPase-Aktivität von HSP90 führt (siehe z. B. Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998).

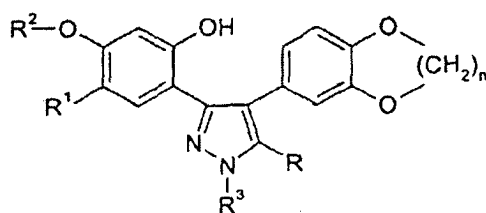
[0027] Die Inhibierung der HSP90-ATPase-Aktivität verhindert ein Heranziehen von Co-Chaperonen und ermutigt die Bildung eines Typs eines HSP90-Heterokomplexes, von dem diese Klientenproteine für den Abbau über den Ubiquitinproteasomweg als Ziel vorgesehen sind (siehe z. B. Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999).

[0028] Die Behandlung mit HSP90-Inhibitoren führt zu einem selektiven Abbau von wichtigen Proteinen, die an der Zellproliferation, der Zellzyklusregulation und Apoptose beteiligt sind, Prozessen, die für Krebs fundamental wichtig sind.

[0029] Es wurde gezeigt, dass die Inhibierung der HSP90-Funktion einen selektiven Abbau von wichtigen Signalproteinen auslöst, die an der Zellproliferation, Zellzyklusregulation und Apoptose beteiligt sind, Prozessen, die fundamental wichtig sind, und die bei Krebs üblicherweise dereguliert sind (siehe z. B. Hostein et al., 2001). Ein attraktiver Denkansatz zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen dieses Target zur Verwendung in der Klinik ist derjenige, dass in den Simultanproteinen, die mit dem transformierten Phänotyp assoziiert sind, depletiert werden, man eine starke Antitumorwirkung erreichen könnte und einen therapeutischen Vorteil gegen Krebszellen gegenüber normalen Zellen erreichen könnte. Diese Ereignisse stromabwärts der HSP90-Inhibierung sollten für die Antitumoraktivität von HSP90-Inhibitoren in Zellkultur und Tiermodellen verantwortlich sein (siehe z. B. Schulte et al., 1998; Kelland et al., 1999).

[0030] Khilya et al., 1994 beschreiben die Synthese einer Anzahl von 3,4-Diarylpyrazolen (siehe folgende Tabelle) durch Reaktion von Isoflavonen mit Benzodioxolan (n = 1), Benzodioxan (n = 2) oder Benzodioxepan (n = 3) durch Kochen in Alkohol mit Hydrazinhydrat. Jedoch wird nirgends in diesem Dokument eine Lehre der möglichen Verwendung dieser Verbindungen bereitgestellt.

Tabelle 1
Verbindungen in Khilya et al., 1994



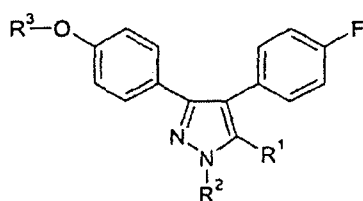
Verbindung	R	R ¹	R ²	n	R ³
2a	H	Et	H	1	H
2b	H	Pr	H	1	H
2c	Me	Et	H	1	H
2d	H	H	H	2	H
2e	H	Et	H	2	H
2g	H	Pr	H	2 (*)	H
2h	Me	H	H	2	H
2i	Me	Et	H	2	H
2j	Me	Pr	H	2	H

2k	H	Et	Me	1	H
2l	H	Pr	Me	1	H
2m	H	H	Me	2	H
2n	H	Et	Me	2	H
2o	H	Pr	Me	2	H
2p	H	Pr	Me	3	H
3	H	Pr	Me	3	Me

(*) auf Basis der empirischen Formel in Tabelle 1, und der Tatsache, dass diese Verbindung ansonsten mit 2b identisch wäre.

[0031] Penning et al., 1997, beschrieben verschiedene 3,4-Diarylpyrazole (siehe folgende Tabelle), die anscheinend potente und selektive Inhibitoren von Cyclooxygenase-2 (COX-2) sind, von denen manche anscheinend eine entzündungshemmende Aktivität aufweisen.

Tabelle 2
Verbindungen in Penning et al., 1997



Verbindung	R ¹	R ²	R ³
4	-H	-H	-Me
5	-CF ₃	-H	-Me
6a	-H	-CH ₂ CH ₂ =CH ₂	-Me
6b	-H	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Me
7a	-CF ₃	-CH ₂ CH ₂ =CH ₂	-Me
7b	-CF ₃	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Me
7c	-CF ₃	-Et	-Me
7d	-CF ₃	-CH ₂ CO ₂ Et	-Me
7e	-CF ₃	-CH ₂ CONHPh	-Me
10	-CF ₃	-Et	-NH ₂

[0032] Obwohl HSP90-Inhibitoren bekannt sind, verbleibt ein großes Bedürfnis nach potenten HSP90-Inhibitoren, die einen oder mehrere der folgenden Vorteile besitzen:

- (a) verbesserte Aktivität;
- (b) verbesserte Selektivität (z. B. gegen Tumorzellen, verglichen mit normalen Zellen);
- (c) Ergänzung der Aktivität anderer Behandlungen (z. B. Chemotherapeutika)
- (d) verminderte Intensität unerwünschter Nebenwirkungen;
- (e) weniger unerwünschte Nebenwirkungen;
- (f) einfache Verabreichungsverfahren;
- (g) Verminderung der benötigten Dosierungsmengen;
- (h) Verminderung der benötigten Verabreichungsfrequenz;
- (i) erhöhte Vereinfachung der Synthese, Reinigung, Handhabung, Lagerung usw.;
- (j) verminderte Kosten der Synthese, Reinigung, Handhabung, Lagerung usw.

[0033] Somit ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung die Bereitstellung von Verbindungen, die potente HSP90-Inhibitoren, Krebsmittel usw. sind, die eine oder mehrere obige Eigenschaften und Vorteile zeigen.

[0034] Die Erfinder haben entdeckt, dass bestimmte 3,4-Diarylpyrazole, wie hier beschrieben, eine oder mehrere obige Eigenschaften und Vorteile zeigen, und außerdem überraschenderweise und unerwarteterweise aktiver sind als viele der entsprechenden bekannten Analoga.

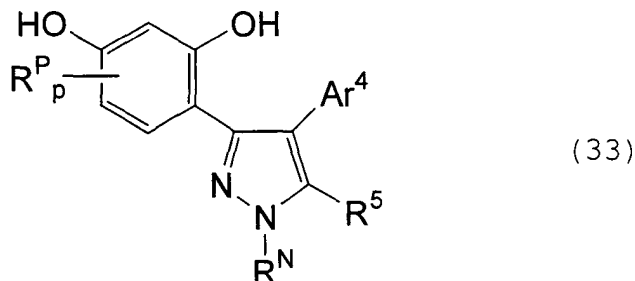
[0035] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte 3,4-Diarylpyrazole, hier beschrieben, und die Entdeckung ihrer überraschenden und unerwarteten Aktivität als HSP90-Inhibitoren.

[0036] Die folgenden Dokumente betreffen bestimmte Pyrazolderivate und ihre Verwendungen, aber keines davon offenbart die spezifischen Pyrazolderivate, die diese Erfindung betrifft, noch ihre Nützlichkeit als HSP90-Inhibitoren: WO 96/03385; WO 00/07996; WO 98/52937; Ohsumi et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Band 8, Nr. 22, 1998, S. 3153–3158; WO 00/19994; WO 95/31451; Penning et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Band 7, Nr. 16, 1997, S. 2121–2124; Bannier et al., Journal of Chromatography, Band 227, Nr. 1, 1982, S. 213–218; Meanwell et al., Journal of Medicinal Chemistry, Band 35, Nr. 2, 1992, S. 389–397.

Zusammenfassung der Erfindung

[0037] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen bestimmte aktive 3,4-Diarylpyrazole, wie hier beschrieben, die HSP90 inhibieren, und ihre Verwendungen.

[0038] In einem Aspekt stellt die Erfindung bereit die Verwendung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in der Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Prionenkrankheit, Alzheimer-Krankheit oder Huntington-Krankheit, einer Verbindung der Formel:



worin:

Ar⁴ unabhängig bedeutet: eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist;

R⁵ unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

R^N unabhängig bedeutet: -H, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

p eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

jedes R^p unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat, Amid, Ester, Ether, chemisch geschützte Form oder Prodrug davon.

[0039] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Behandlung von Krebs, einschließlich nicht-östrogenabhängigem Krebs, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Prionenkrankheit, Alzheimer-Krankheit oder Huntington-Krankheit, umfassend Verabreichung an den Patienten einer therapeutisch wirksamen Menge eines Wirkstoffs, wie hier beschrieben.

[0040] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft einen Wirkstoff, wie hier beschrieben, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

[0041] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung eines Wirkstoffs, wie hier beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in der Behandlung von Krebs, einschließlich nicht-östrogenabhängigem Krebs, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Prionenkrankheit, Alzheimer-Krankheit oder Huntington-Krankheit.

[0042] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine Verbindung, wie hier nachstehend beschrieben, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnner.

[0043] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft bestimmte Wirkstoffe, wie hier beschrieben.

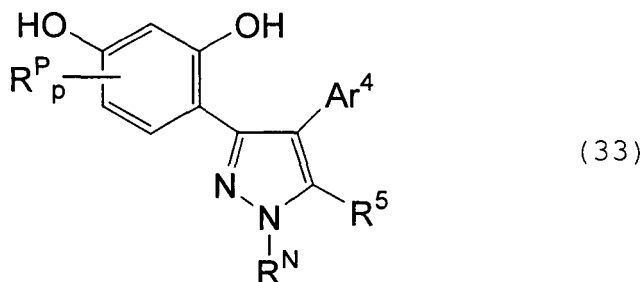
Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0044] [Fig. 1](#) ist ein Immunoblot, der die Expression von HSP70 (induziert) und RAF-1 (depletiert) zu verschiedenen Zeiten nach Kontaktieren von A2780-menschlichen Eierstockkrebszellen mit 17AAG zeigt (60 nM, äquivalent zu 5 × IC₅₀).

[0045] [Fig. 2](#) ist ein Immunoblot, der die Expression von CDK4 (depletiert), HSP70 (induziert) und GAPDH nach 24 Stunden zeigt, nach Kontaktieren von HT29-Zellen mit verschiedenen Konzentrationen von CCT018159 und 17AAG.

Ausführliche Beschreibung

[0046] In einem breiten Aspekt stellt die Erfindung bereit die Verwendung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in der Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Prionenkrankheit, Alzheimer-Krankheit oder Huntington-Krankheit, einer Verbindung der Formel:



worin:

Ar⁴ unabhängig bedeutet: eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist;

R⁵ unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

R^N unabhängig bedeutet: -H, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

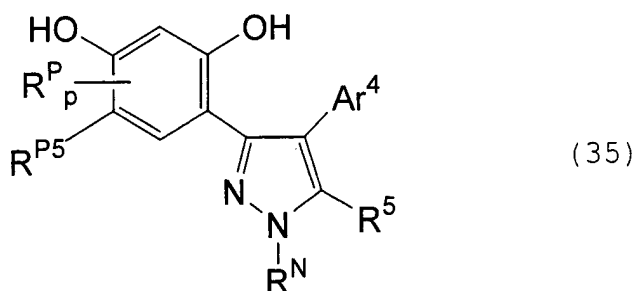
p eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

jedes R^P unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

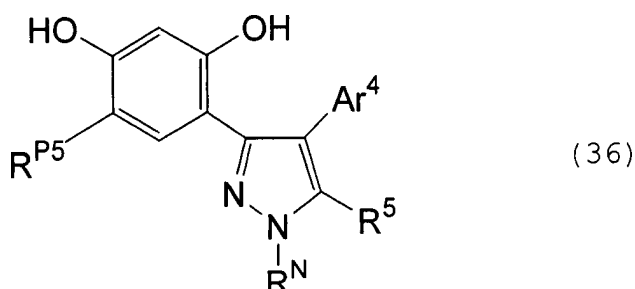
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat, Amid, Ester, Ether, chemisch geschützte Form oder Prodrug davon.

[0047] Wie für den Fachmann offensichtlich, ist obige Struktur eine einer Vielzahl möglicher Resonanzstrukturen, die zum Darstellen der gleichen Verbindung gezeichnet werden kann. Wie hier verwendet, und sofern nicht anders angegeben, ist die Bezugnahme auf eine Struktur anzusehen als Bezugnahme auf alle möglichen entsprechenden Resonanzstrukturen.

[0048] Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, weist die Formel auf:



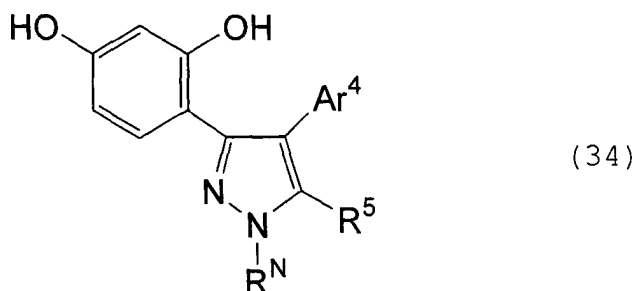
worin: q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist; und R^{P5} und jedes R^P jeweils unabhängig voneinander bedeuten: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl. Diese Untergruppe umfasst Verbindungen mit der Formel:



und in beiden Formeln (35) und (36) kann R^{P5} Halogen; C₁₋₄-Alkyl oder C₅₋₂₀-Aryl sein. Zum Beispiel kann R^{P5}

unabhängig sein: -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -CF₃, -(CH₂)_wJ, oder -Ph worin w eine ganze Zahl von 1 bis 7, und J C₅₋₂₀Aryl ist. Insbesondere kann R^{P5} -Me oder -iPr sein.

[0049] Die Untergruppe der Verbindungen der Formel (35) oben schließt auch Verbindungen mit der Formel (34) ein:

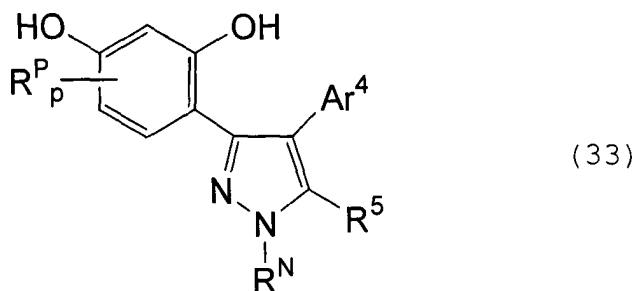


[0050] In den Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, einschließlich denjenigen der Formeln (35), (36) und (34), wie oben angeführt, kann Ar⁴ eine monocyclische C₅₋₆-Heteroarylgruppe sein, die gegebenenfalls substituiert ist, eine monocyclische C₅₋₆-Carboarylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist. Zum Beispiel: wenn Ar⁴ eine C₅₋₂₀-Arylgruppe ist, kann sie aus einer der folgenden erhalten werden, und ist gegebenenfalls substituiert: Benzol, Pyridin, Furan, Indol, Pyrrol, Imidazol, Thiazol, Isothiazol, Naphthalin, Chinolin, Benzimidazol, Benzothiofuran, Benzothiazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Benzodioxetan, Fluoren, Acridin oder Carbazol. Insbesondere kann Ar⁴ Phenyl, Thiazol-5-yl oder Benzothiazol-2-yl sein; und kann gegebenenfalls substituiert sein, aber ist nicht derart substituiert, dass es eine polycyclische Gruppe bildet.

[0051] In den Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betreffen, einschließlich denjenigen der Formeln (35), (36) und (34), wie oben angeführt, kann R⁵ Amido sein.

[0052] In den Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betreffen, einschließlich denjenigen der Formeln (35), (36) und (34), wie oben angeführt, kann R^N -H oder C₁₋₄-Alkyl, wie -Me oder -Et, sein.

[0053] Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, schließen solche ein, die per se als neu angenommen werden, und in einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung solche neue Verbindungen. Somit stellt die Erfindung auch eine Verbindung der Formel bereit:



worin:

Ar⁴ unabhängig bedeutet: eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist;

R⁵ unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

R^N unabhängig bedeutet: -H, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

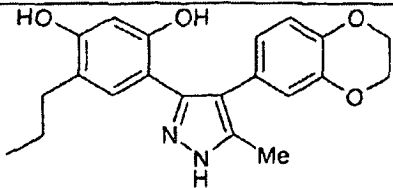
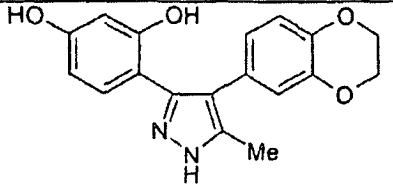
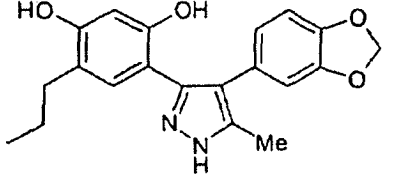
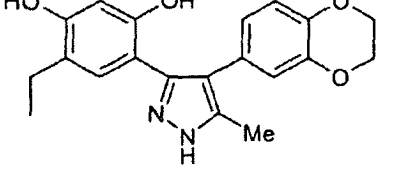
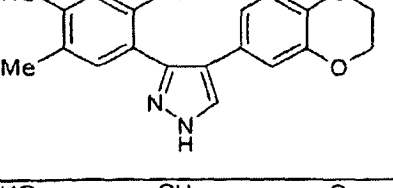
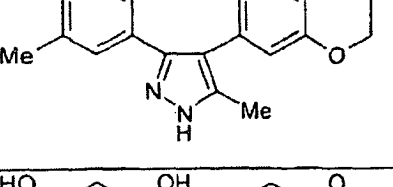
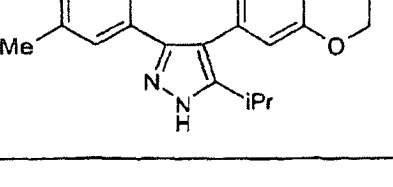
p eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

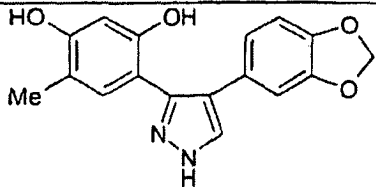
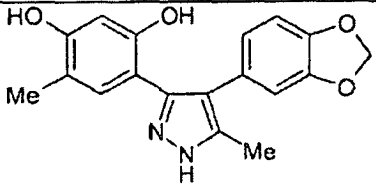
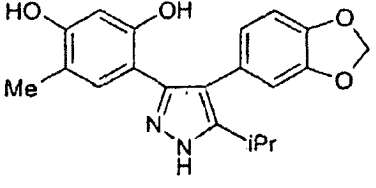
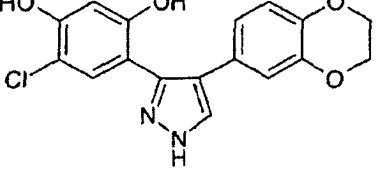
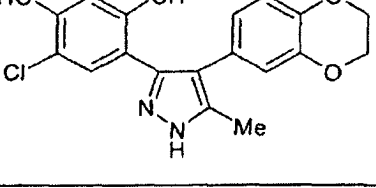
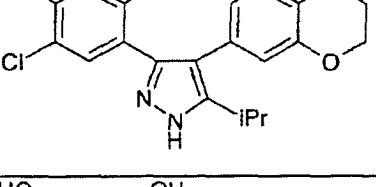
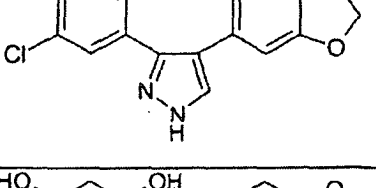
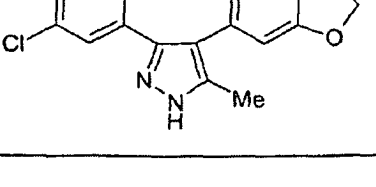
jedes R^P unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

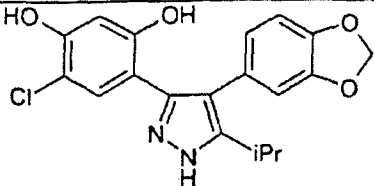
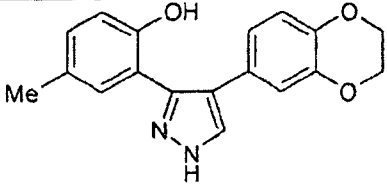
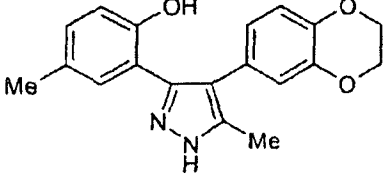
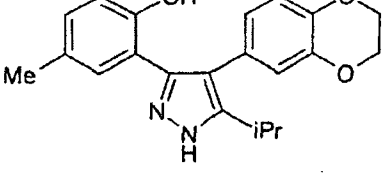
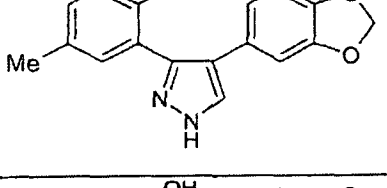
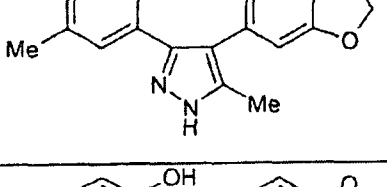
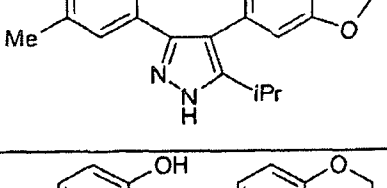
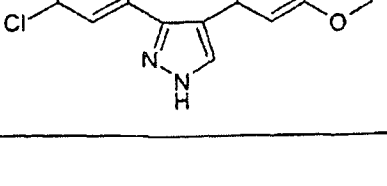
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat, Amid, Ester, Ether, chemisch geschützte Form oder Prodrug davon, vorausgesetzt, dass, wenn p 1 ist, und R^P Wasserstoff oder ein Methyl-, Ethyl- oder n-Propylsubstituent in der 5-Position des Phenylrings ist, und R^N Wasser oder Methyl ist, und R⁵ Wasserstoff oder Methyl ist, dann ist Ar⁴ nicht Benzo[1,3]dioxol-5-yl oder 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

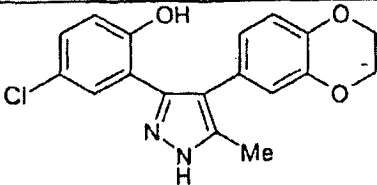
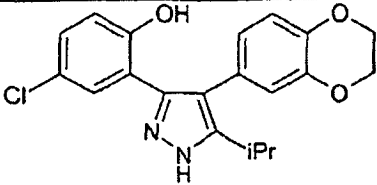
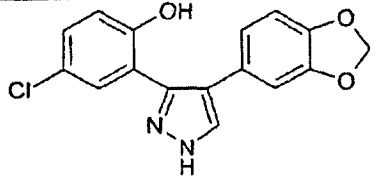
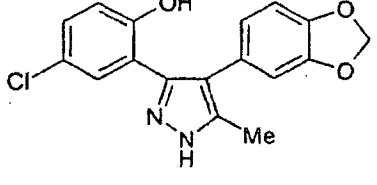
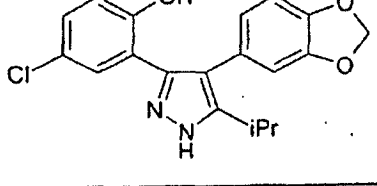
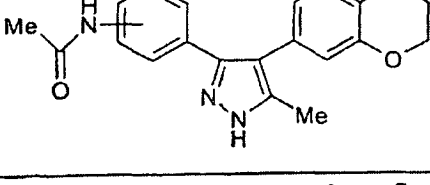
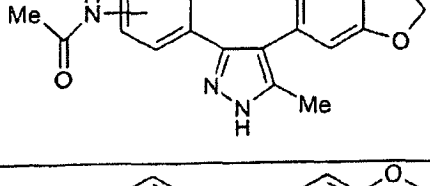
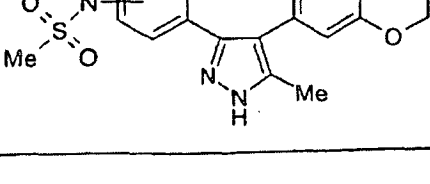
[0054] Vorbehaltlich der Voraussetzung können in den neuen Verbindungen der Erfindung die Variablen Ar⁴, R⁵, R^N, p und R^P spezifische Untergruppen von Verbindungen, wie oben ausgeführt, sein.

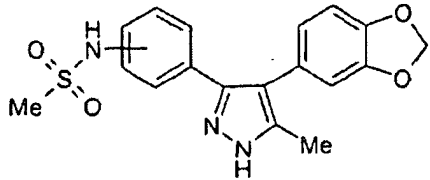
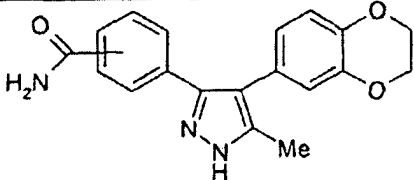
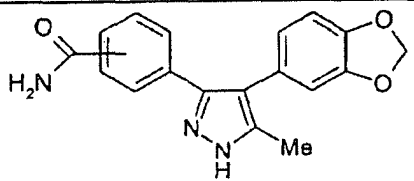
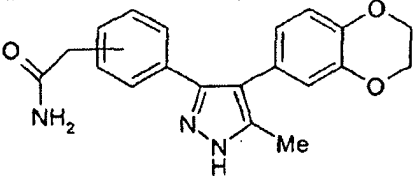
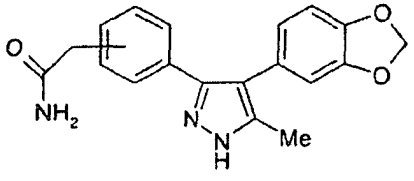
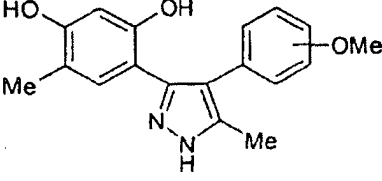
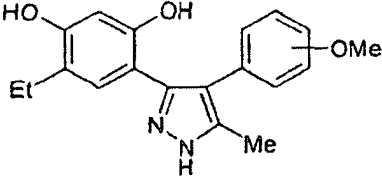
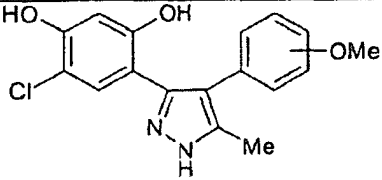
[0055] Manche spezifische Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, sind nachstehend gezeigt.

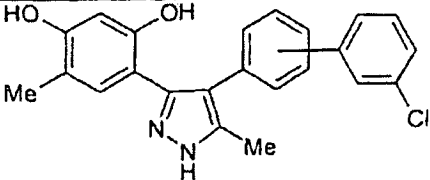
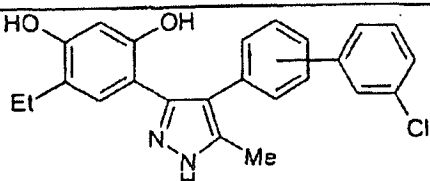
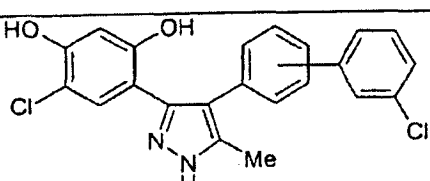
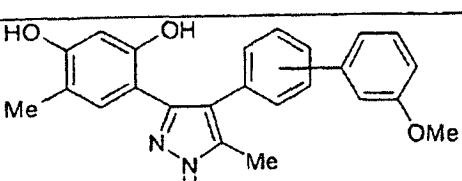
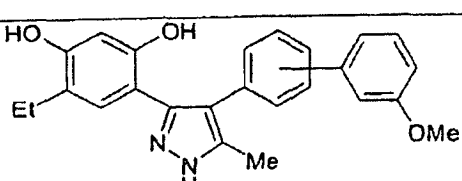
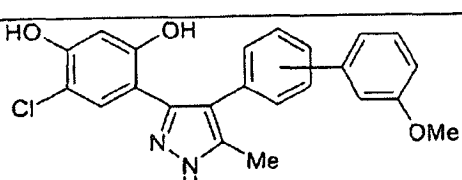
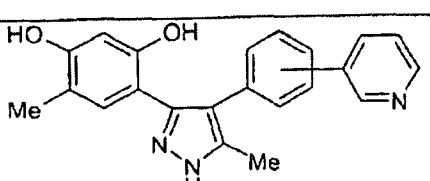
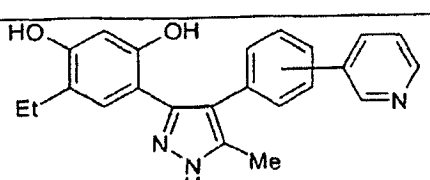
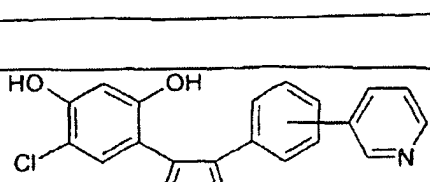
1		CCT018156
2		CCT018157
3		CCT018158
4		CCT018159
5		
6		
7		

8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		

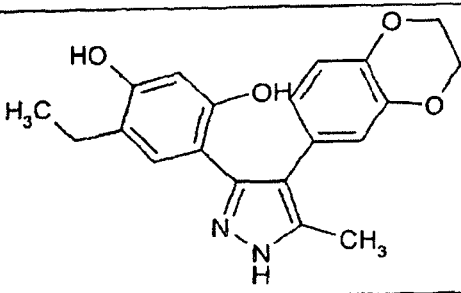
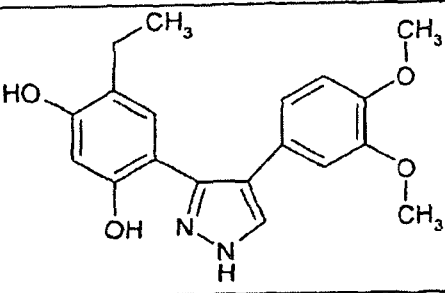
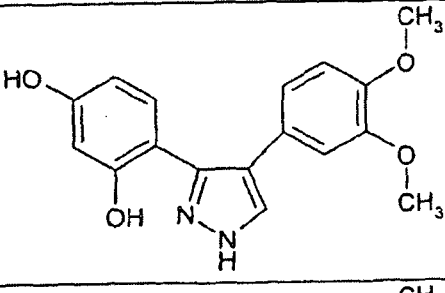
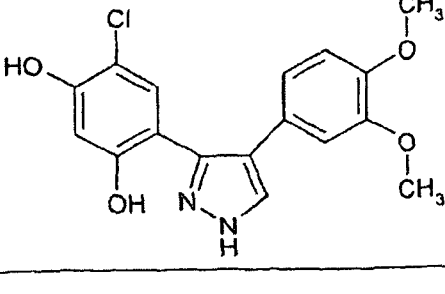
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

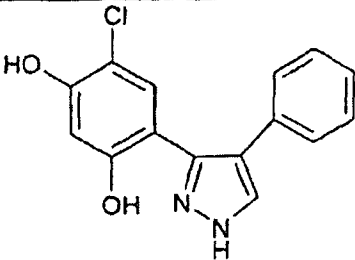
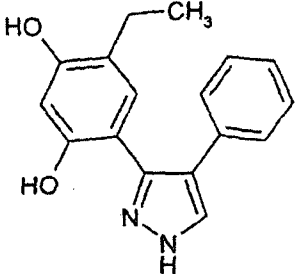
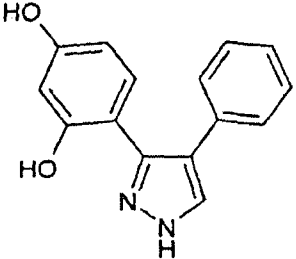
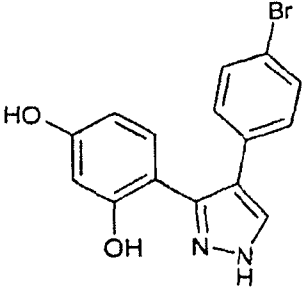
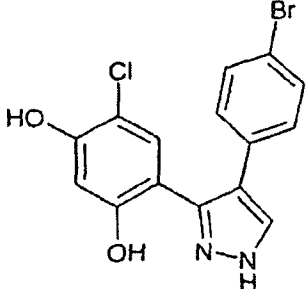
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		

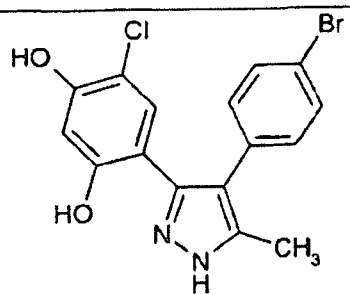
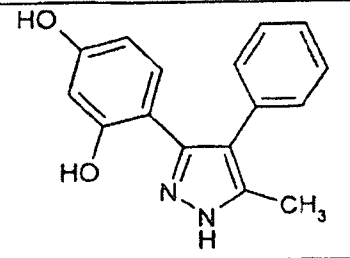
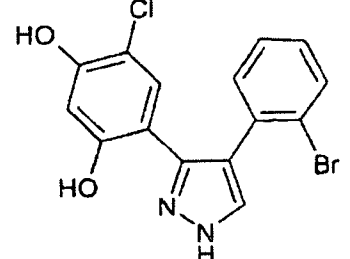
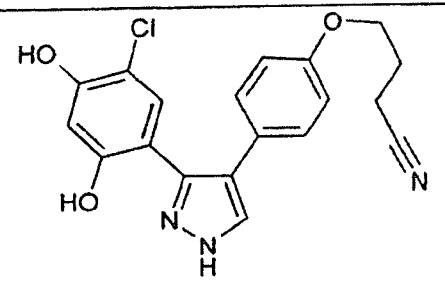
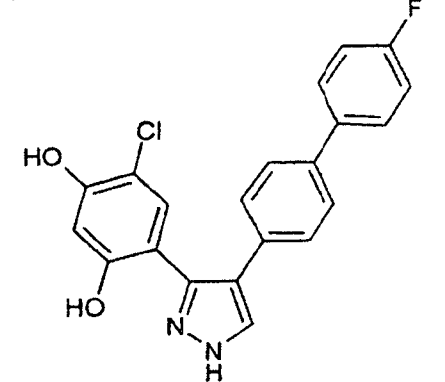
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		

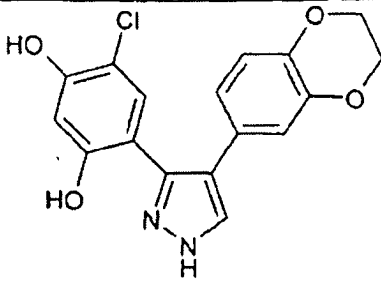
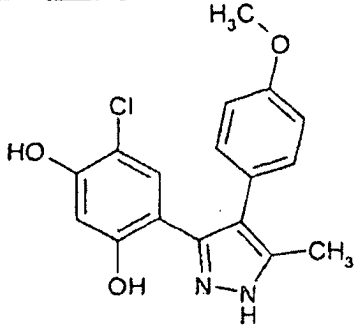
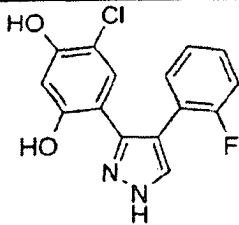
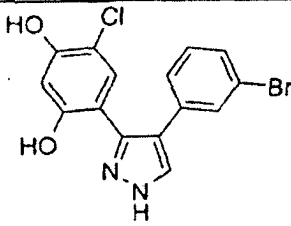
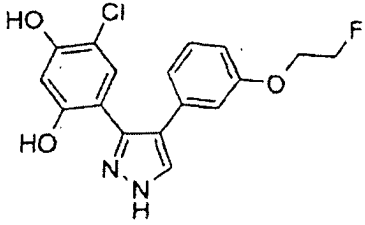
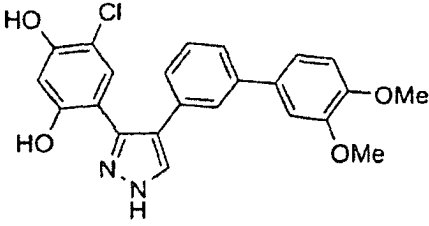
[0056] Manche weitere spezifische Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind nachstehend gezeigt.

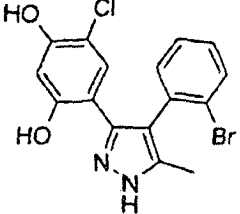
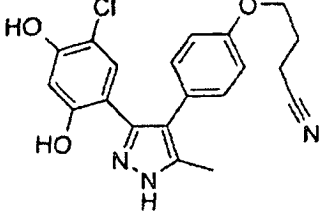
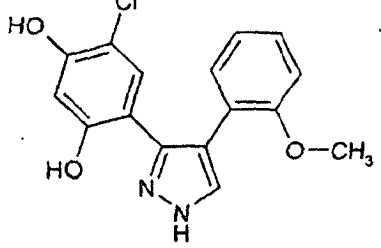
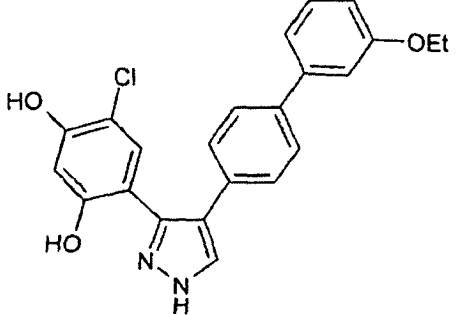
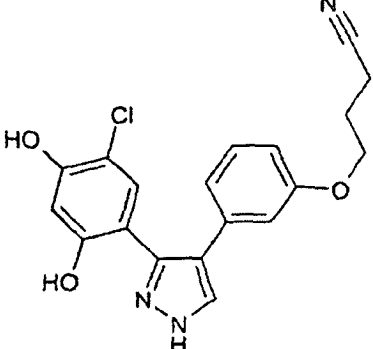
IC₅₀: A ≤ 10 μM; B = 10–100 μM; C ≥ 100 μM

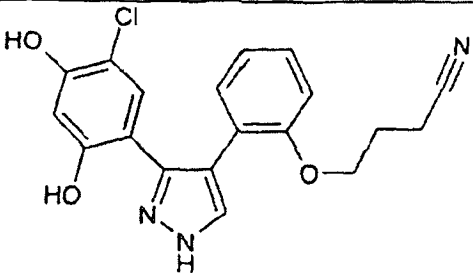
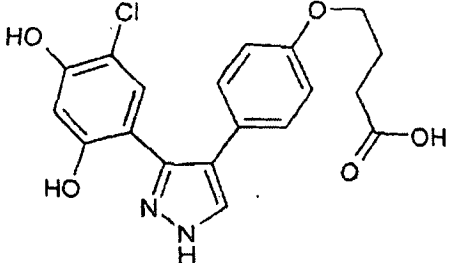
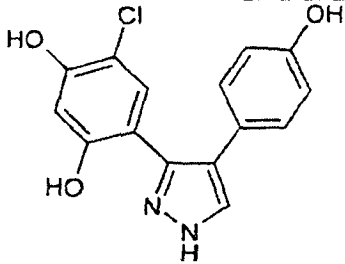
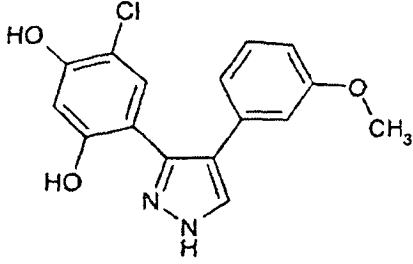
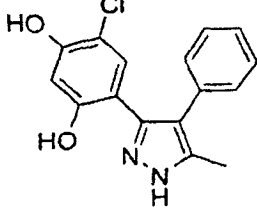
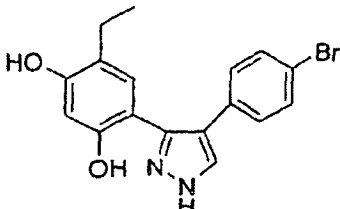
Bsp.	Struktur	MWt	Hsp90 IC ₅₀	Kommentar
49		352	A	
50		340	A	
51		312	B	
52		347	A	

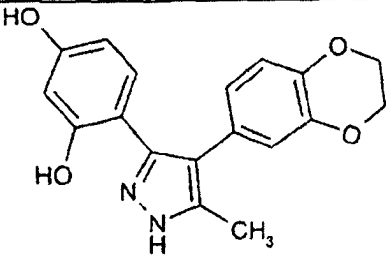
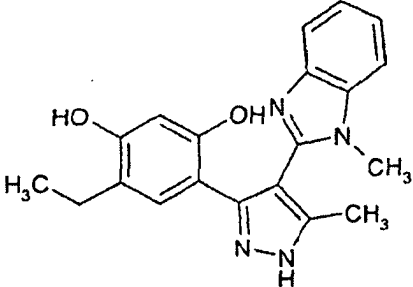
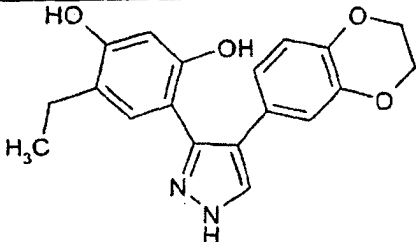
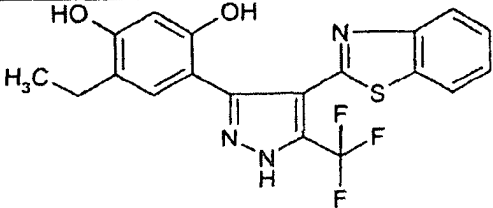
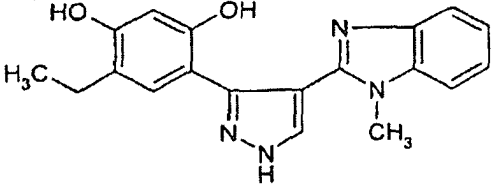
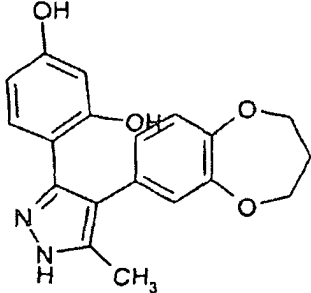
53		287	A	
54		280	A	
55		252	B	
56		331	C	
57		365	A	

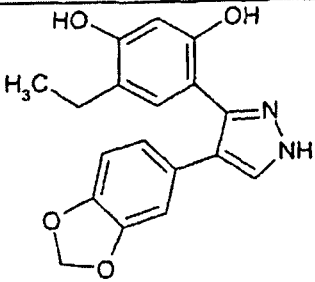
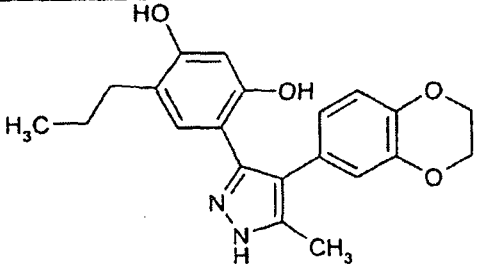
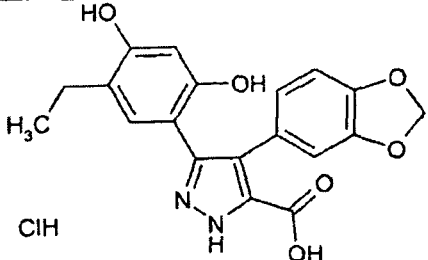
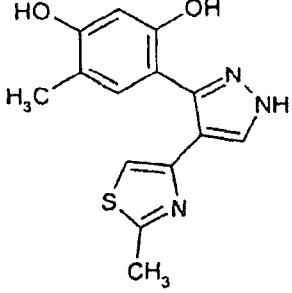
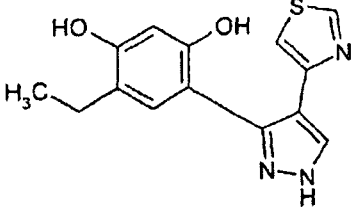
58		380	A	
59		266	C	
60		365	A	
61		370	A	
62		381	A	

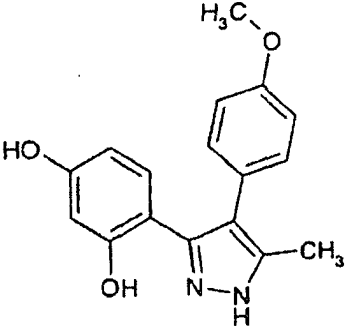
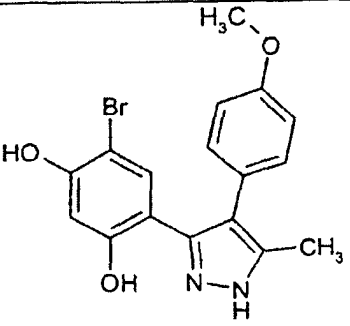
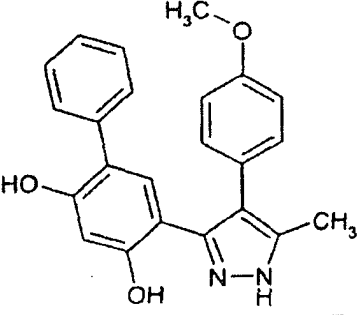
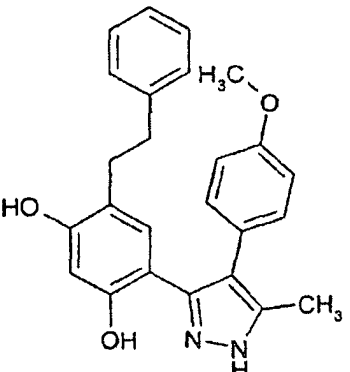
63		345	A	
64		330	A	
65		305	A	
66		366	A	
67		349	A	
68		423	B	

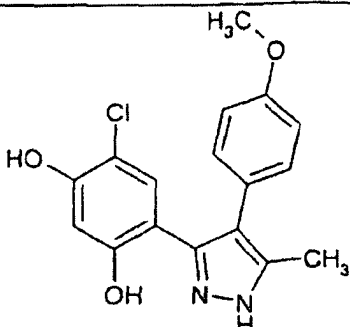
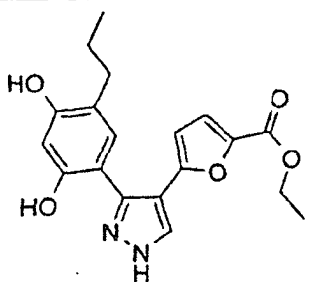
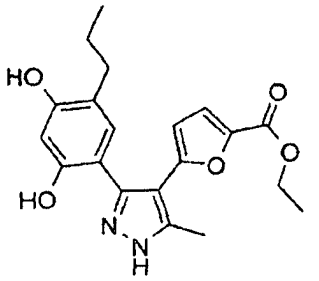
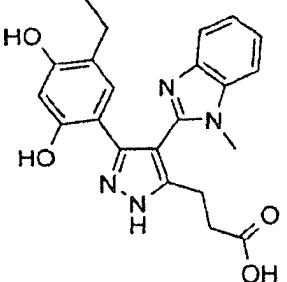
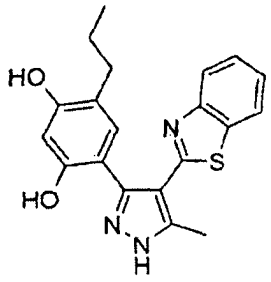
69		380	B	
70		384	A	
71		316	B	
72		407	A	
73		370	A	

74		370	A	
75		389	A	
76		302	A	
77		317	A	
78		301	A	
79		359	A	

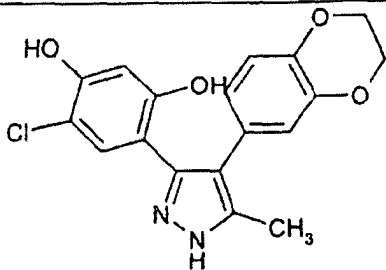
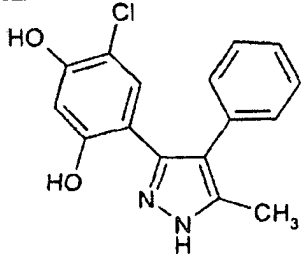
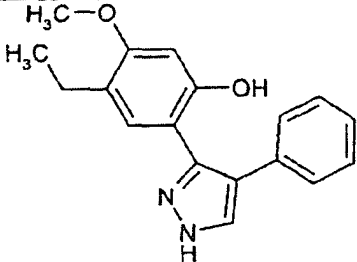
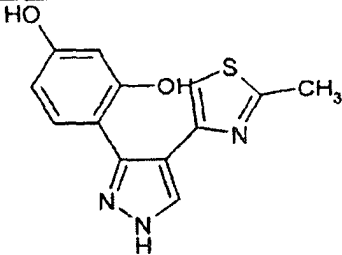
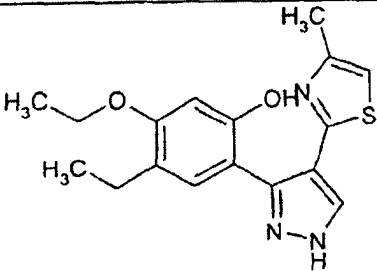
81		324	B	MH+ = 325
82		348	B	MH+ = 349
83		338	A	MH+ = 339
84		405	B	MH+ = 406
85		377	B	MH+ = 377
86		338	C	MH+ = 339

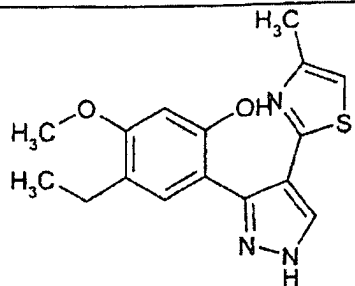
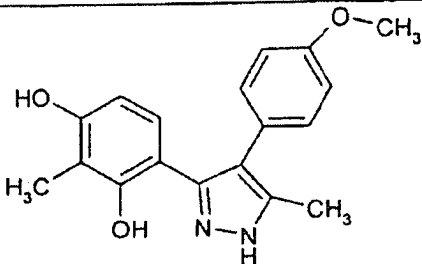
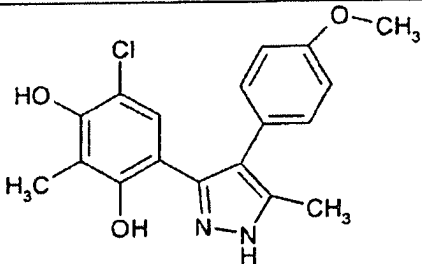
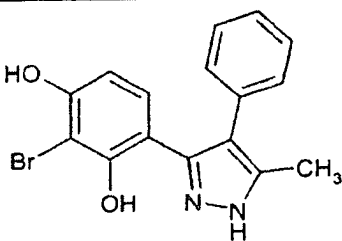
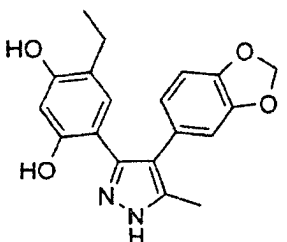
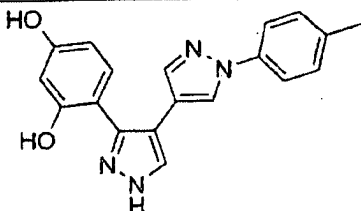
87		324	A	MH+ = 325
88		366	B	MH+ = 367
89		404	A	MH+ = 405
90		287	B	MH+ = 288
91		287	B	MH+ = 288

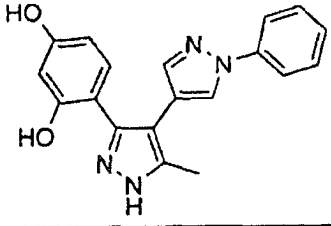
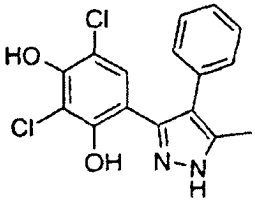
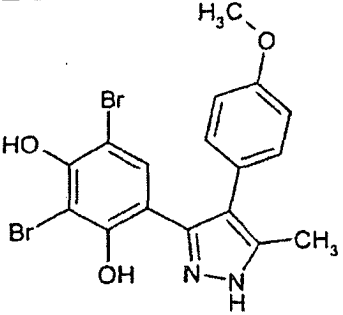
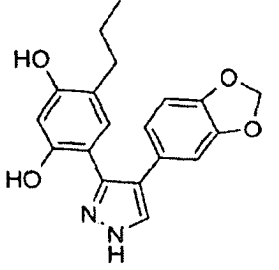
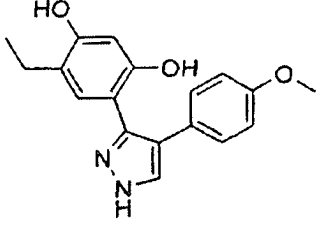
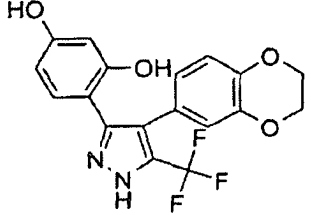
92		296	B	
93		375	A	
94		372	A	
95		400	A	

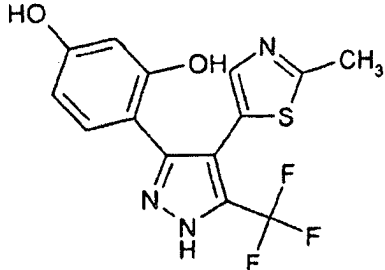
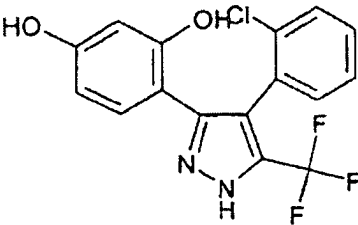
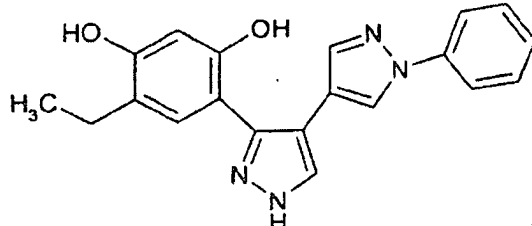
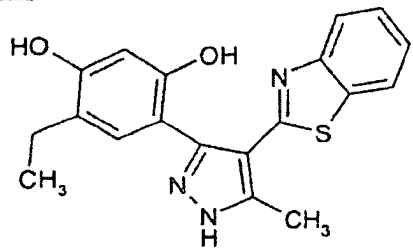
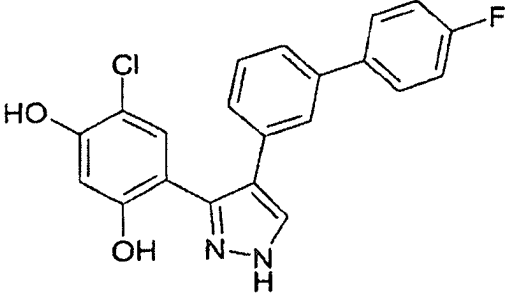
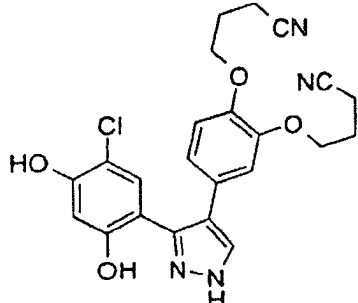
96		330	A	
97		356	B	MH+ = 357
98		370	B	MH+ = 371
99		406	B	MH+ = 407
100		365	B	MH+ = 366

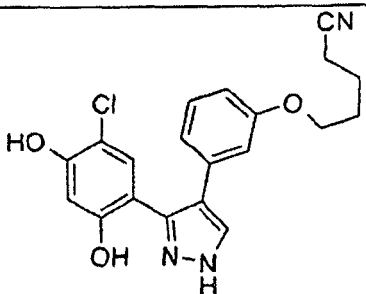
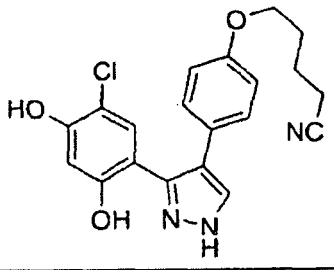
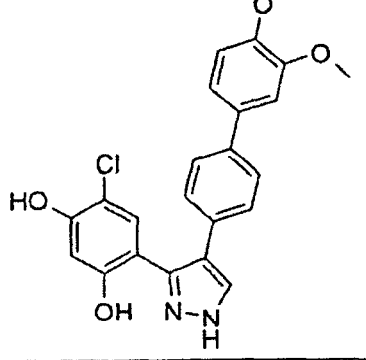
101		301	B	MH+ = 302
102		345	B	MH+ = 346
103		348	B	MH+ = 349
104		386	A	
105		611	A	
106		674	A	

109		359	A	
127		301	C	
128		294	C	MH+ = 295
129		273	C	MH+ = 274
130		329	C	MH+ = 330

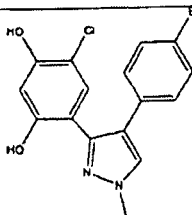
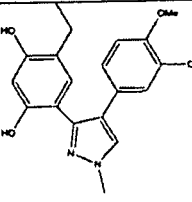
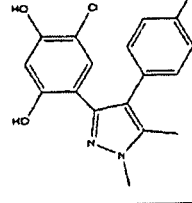
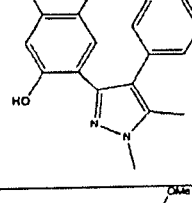
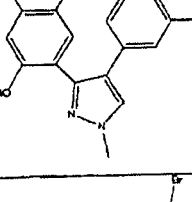
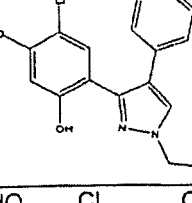
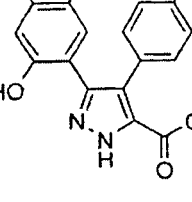
131		315	C	MH+ = 316
132		310	C	
133		344	C	
134		345	C	
135		338	C	MH+ = 339
136		332	C	

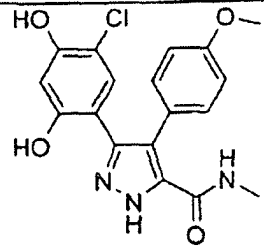
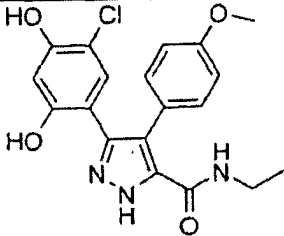
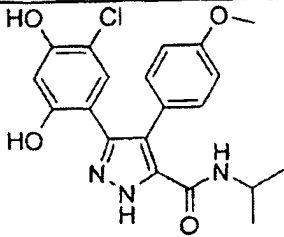
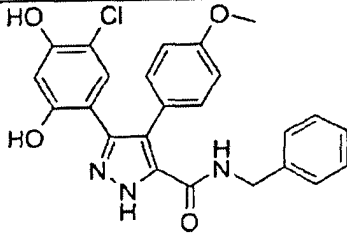
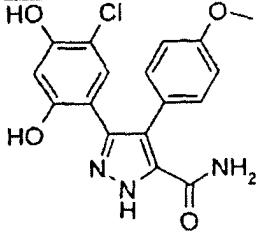
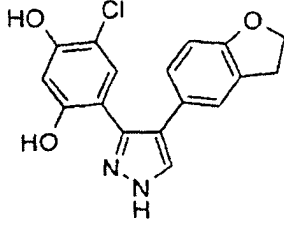
137		332	C	
138		335	C	
139		454	C	
140		338	C	MH+ = 339
141		310	B	MH+ = 311
142		378	C	MH+ = 379

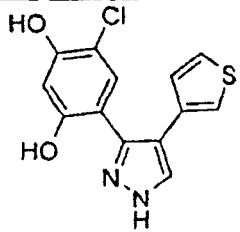
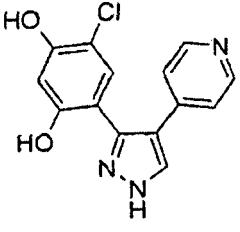
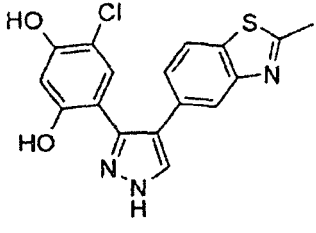
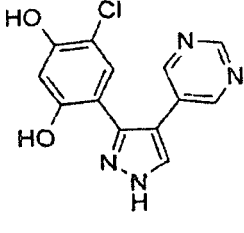
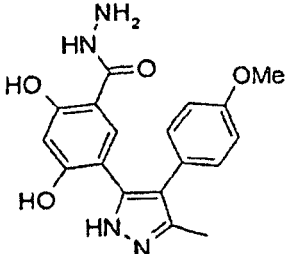
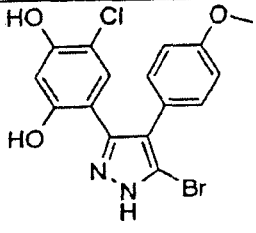
143		341	C	MH+ = 342
144		355	C	
145		346	C	MH+ = 347
146		351	C	MH+ = 352
153		380		
154		452.9		

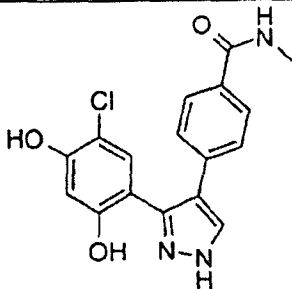
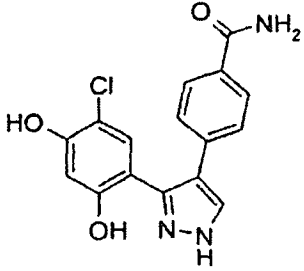
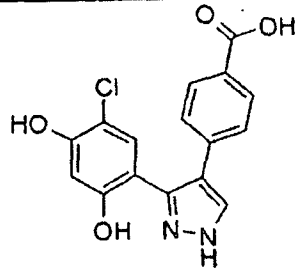
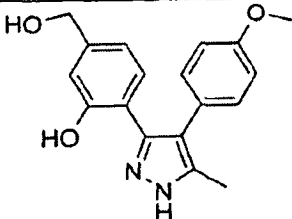
155		385	A	
156		385	A	
157		424	A	

[0057] Die folgende Tabelle fasst die Strukturen weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen, hergestellt als Beispiele 158–183, und den Syntheseweg, durch den sie hergestellt wurden, zusammen, zusammen mit den Ergebnissen, erhalten in dem ATPase-Assay, wie in nachstehendem "Assay"-Abschnitt beschrieben. In manchen Fällen, folgen weitere experimentelle und Charakterisierungsdetails in dem nachstehenden "Beispiele"-Abschnitt. Im Zusammenhang mit den ATPase-Assay-Ergebnissen wurden den untersuchten Verbindungen einer von zwei Aktivitätsbereichen zugeordnet, nämlich $A \leq 50 \mu\text{M}$; $B \geq 50 \mu\text{M}$, und diese Zuordnungen werden angeführt.

Beispiel	Struktur	ATPase IC50	MH+	verwende- tes Schema
161		B	379,381	13
162		B	355	13
163		B	393,395	13
164		B	315	13
165		B	361	13
166		B	409,411	13
167		A	361,363	25

168		A	374,376	25
169		A	388,390	25
170		A	402,404	25
171		A	450,452	25
172		A	360,362	10,11,13
173		A	329	10,11,13

174		A	293	14
175		A	288	14
176		A	358	14
177		A	289	14
178		B	355	10,11,13
179		A	394,396	10,11,13

180		A	344	10,11,13
181		A	330	10,11,13
182		A	331	10,11,13
183		B	311	10,11,13

Chemische Ausdrücke

[0058] Der Ausdruck "Carbo", "Carbyl", "Hydrocarbo" und "Hydrocarbyl", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen und/oder Gruppen, die Kohlenstoff- und Wasserstoffatome aufweisen (siehe aber nachstehend "carbocyclisch").

[0059] Der Ausdruck "Hetero", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen und/oder Gruppen, die mindestens ein Heteroatom aufweisen, z. B. mehrwertige Heteroatome (die auch als Ringheteroatome geeignet sind), wie Bor, Silicium, Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff, Schwefel und Selen (üblicherweise Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel) und einwertige Heteroatome, wie Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0060] Der Ausdruck "gesättigt", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen und/oder Gruppen, die keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen aufweisen.

[0061] Der Ausdruck "ungesättigt", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen und/oder Gruppen, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung aufweisen.

[0062] Der Ausdruck "aliphatisch", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen und/oder Gruppen, die linear oder verzweigt sind, aber nicht cyclisch (auch bekannt als "acyclische" oder "offenkettige" Gruppen).

[0063] Der Ausdruck "Ring", wie hier verwendet, betrifft einen geschlossenen Ring von 3 bis 10 kovalent verknüpften Atome, bevorzugter 3 bis 8 kovalent verknüpften Atome, noch bevorzugter 5 bis 6 kovalent verknüpften Atome.

ten Atome. Ein Ring kann ein alicyclischer Ring oder ein aromatischer Ring sein. Der Ausdruck "alicyclischer Ring", wie hier verwendet, betrifft einen Ring, der kein aromatischer Ring ist.

[0064] Der Ausdruck "carbocyclischer Ring", wie hier verwendet, betrifft einen Ring, worin alle Ringatome Kohlenstoffatome sind.

[0065] Der Ausdruck "carboaromatischer Ring", wie hier verwendet, betrifft einen aromatischen Ring, worin alle Ringatome Kohlenstoffatome sind.

[0066] Der Ausdruck "heterocyclischer Ring", wie hier verwendet, betrifft einen Ring, worin mindestens eines der Ringatome ein mehrwertiges Ringheteroatom ist, z. B. Stickstoff, Phosphor, Silicium, Sauerstoff oder Schwefel, obwohl Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel üblicher sind. Vorzugsweise weist der heterocyclische Ring 1 bis 4 Heteroatome auf.

[0067] Der Ausdruck "cyclische Verbindung", wie hier verwendet, betrifft eine Verbindung, die mindestens einen Ring aufweist. Der Ausdruck "Cyclyl", wie hier verwendet, betrifft einen einwertigen Anteil, erhalten durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem Ringatom einer cyclischen Verbindung.

[0068] Wo eine cyclische Verbindung, zwei oder mehr Ringe aufweist, können sie kondensiert (z. B. wie in Naphthalin), überbrückt (z. B. wie in Norbornan), Spiro (z. B. wie in Spiro[3.3]heptan) oder eine Kombination davon sein. Cyclische Verbindungen mit einem Ring können als "monocyclisch" oder "mononuklear" bezeichnet werden, wobei cyclische Verbindungen mit zwei oder mehr Ringen als "polycyclisch" oder "polynuklear" bezeichnet werden können.

[0069] Der Ausdruck "carbocyclische Verbindung", wie hier verwendet, betrifft eine cyclische Verbindung, die nur (einen) carbocyclischen Ring(e) aufweist.

[0070] Der Ausdruck "heterocyclische Verbindung", wie hier verwendet, betrifft eine cyclische Verbindung, die mindestens einen heterocyclischen Ring aufweist.

[0071] Der Ausdruck "aromatische Verbindung", wie hier verwendet, betrifft eine cyclische Verbindung, die mindestens einen aromatischen Ring aufweist.

[0072] Der Ausdruck "carboaromatische Verbindung", wie hier verwendet, betrifft eine cyclische Verbindung, die nur (einen) carboaromatische(n) Ring(e) aufweist.

[0073] Der Ausdruck "heteroaromatische Verbindung", wie hier verwendet, betrifft eine cyclische Verbindung, die mindestens einen heteroaromatischen Ring aufweist.

[0074] Der Ausdruck "einzähnige Substituenten", wie hier verwendet, betrifft Substituenten, die einen kovalenten Befestigungspunkt aufweisen.

[0075] Der Ausdruck "monovalente einzähnige Substituenten", wie hier verwendet, betrifft Substituenten, die einen kovalenten Befestigungspunkt aufweisen, über eine Einfachbindung. Beispiele solcher Substituenten schließen Halogen, Hydroxy und Alkyl ein.

[0076] Der Ausdruck "mehrwertige einzähnige Substituenten", wie hier verwendet, betrifft Substituenten, die einen kovalenten Befestigungspunkt aufweisen, aber durch eine Doppel- oder Dreifachbindung. Beispiele solcher Substituenten schließen Oxo, Imino, Alkyliden und Alkylidyn ein.

[0077] Der Ausdruck "zweizähnige Substituenten", wie hier verwendet, betrifft Substituenten, die zwei kovalente Befestigungspunkte aufweisen, und die als Verknüpfungsgruppe zwischen zwei anderen Anteilen wirken. Beispiele solcher Substituenten schließen Alkylen und Arylen ein.

Substituenten

[0078] Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert", wie hier verwendet, betrifft eine Stammgruppe, die unsubstituiert oder substituiert sein kann.

[0079] Falls nicht anders angegeben, betrifft der Ausdruck "substituiert", wie hier verwendet, eine Ausgangs-

gruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweist. Der Ausdruck "Substituent" wird hier in seinem üblichen Sinn verwendet und betrifft einen chemischen Anteil, der kovalent befestigt ist an, angehängt an oder, falls zutreffend, mit einer Ausgangsgruppe kondensiert ist. Eine große Vielzahl an Substituenten sind wohl bekannt, und Verfahren für ihre Herstellung und Einführung in eine Vielzahl an Ausgangsgruppen sind auch wohl bekannt.

[0080] Die Substituenten werden nachstehend ausführlicher beschrieben.

Alkyl: Der Ausdruck "Alkyl", wie hier verwendet, betrifft einen monovalenten Anteil, erhalten durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem Kohlenstoffatom einer Kohlenwasserstoffverbindung mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen (falls nicht anders angegeben), die aliphatisch oder alicyclisch sein kann und die gesättigt, teilweise ungesättigt oder vollständig ungesättigt sein kann. Somit schließt der Ausdruck "Alkyl" die Unterklassen Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl usw. ein, wie nachstehend ausgeführt.

[0081] In diesem Zusammenhang bezeichnen die Präfixe (z. B. C₁₋₄, C₁₋₇, C₁₋₂₀, C₂₋₇, C₃₋₇ usw.) die Anzahl an Kohlenstoffatomen oder den Bereich der Anzahl von Kohlenstoffatomen. Zum Beispiel betrifft der hier verwendete Ausdruck "C₁₋₄-Alkyl" eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele von Gruppen von Alkylgruppen schließen C₁₋₄-Alkyl ("Niederalkyl"), C₁₋₇-Alkyl und C₁₋₂₀-Alkyl ein.

[0082] Beispiele von (nicht substituierten) gesättigten Alkylgruppen schließen ein, aber sind nicht eingeschränkt auf Methyl (C₁), Ethyl (C₂), Propyl (C₃), Butyl (C₄), Pentyl (C₅), Hexyl (C₆), Heptyl (C₇), Octyl (C₈), Nonyl (C₉), Decyl (C₁₀), n-Undecyl (C₁₁), Dodecyl (C₁₂), Tridecyl (C₁₃), Tetradecyl (C₁₄), Pentadecyl (C₁₅) und Eicosyl (C₂₀).

[0083] Beispiele von (nicht substituierten) gesättigten linearen Alkylgruppen schließen ein, aber sind nicht limitiert auf Methyl (C₁), Ethyl (C₂), n-Propyl (C₃), n-Butyl (C₄), n-Pentyl (Amyl) (C₅), n-Hexyl (C₆) und n-Heptyl (C₇).

[0084] Beispiele von (nicht substituierten) gesättigten verzweigten Alkylgruppen schließen ein: Isopropyl (C₃), Isobutyl (C₄), sek-Butyl (C₄), tert-Butyl (C₄), Isopentyl (C₅) und Neopentyl (C₅).

Cycloalkyl: Der Ausdruck "Cycloalkyl", wie hier verwendet, betrifft eine Alkylgruppe, die auch eine Cyclylgruppe ist, d. h. ein monovalenter Anteil, erhalten durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem alicyclischen Ringatom einer cyclischen Kohlenwasserstoff-(carbocyclischen)Verbindung, wobei der Anteil 3 bis 20 Ringatome aufweist (sofern nicht anders angegeben). Vorzugsweise weist jeder Ring 3 bis 7 Ringatome auf.

[0085] Beispiele (nicht substituierter) gesättigter Cycloalkylgruppen schließen ein, aber sind nicht eingeschränkt auf diejenigen, erhalten von: Cyclopropan (C₃), Cyclobutan (C₄), Cyclopentan (C₅), Cyclohexan (C₆), Cycloheptan (C₇), Norbornan (C₇), Norpinan (C₇), Norcaran (C₇), Adamantan (C₁₀) und Decalin (Decahydronaphthalin) (C₁₀).

[0086] Beispiele von (substituierten) gesättigten Cycloalkylgruppen, die hier auch als "Alkylcycloalkyl"-Gruppen bezeichnet werden, schließen ein, aber sind nicht eingeschränkt auf Methylcyclopropyl, Dimethylcyclopropyl, Methylcyclobutyl, Dimethylcyclobutyl, Methylcyclopentyl, Dimethylcyclopentyl, Methylcyclohexyl und Dimethylcyclohexyl, Menthan, Thujan, Caran, Pinan, Bornan, Norcaran und Camphen.

[0087] Beispiele von (substituierten) ungesättigten cyclischen Alkenylgruppen, die hier auch als "Alkylcycloalkenyl"-Gruppen bezeichnet werden, schließen ein, aber sind nicht eingeschränkt auf Methylcyclopropenyl, Dimethylcyclopropenyl, Methylcyclobutenyl, Dimethylcyclobutenyl, Methylcyclopentenyl, Dimethylcyclopentenyl, Methylcyclohexenyl und Dimethylcyclohexenyl.

[0088] Beispiele von (substituierten) Cycloalkylgruppen, mit einem oder mehreren Ringen, kondensiert mit der Ausgangscycloalkylgruppe, schließen ein, aber sind nicht limitiert auf diejenigen, erhalten von: Inden (C₉), Indan (z. B. 2,3-Dihydro-1H-inden) (C₉), Tetralin (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin) (C₁₀), Acenaphthen (C₁₂), Fluoren (C₁₃), Phenalen (C₁₃), Acephenanthren (C₁₅), Aceanthren (C₁₆). Zum Beispiel ist 2H-Inden-2-yl eine C₅-Cycloalkylgruppe mit einem damit kondensierten Substituenten (Phenyl).

Alkenyl: Der Ausdruck "Alkenyl", wie hier verwendet, betrifft eine Alkylgruppe mit einem oder mehreren Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. Beispiele von Gruppen von Alkenylgruppen schließen C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₇-Alkenyl, C₂₋₂₀-Alkenyl ein.

[0089] Beispiele von (nicht substituierten) ungesättigten Alkenylgruppen schließen ein, aber sind nicht limitiert auf Ethenyl (Vinyl, -CH=CH₂), 1-Propenyl (-CH=CH-CH₃), 2-Propenyl (Allyl, -CH=CH-CH₂), Isopropenyl

(-C(CH₃)=CH₂), Butenyl (C₄), Pentenyl (C₅) und Hexenyl (C₆).

[0090] Beispiele von (nicht substituierten) ungesättigten cyclischen Alkenylgruppen, die auch als "Cycloalkenyl"-Gruppen bezeichnet werden, schließen ein, aber sind nicht eingeschränkt auf Cyclopropenyl (C₃), Cyclobutenyl (C₄), Cyclopentenyl (C₅) und Cyclohexenyl (C₆).

Alkynyl: Der Ausdruck "Alkynyl", wie hier verwendet, betrifft eine Alkylgruppe mit einer oder mehreren Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen. Beispiele von Gruppen von Alkynylgruppen schließen C₂₋₄-Alkynyl, C₂₋₇-Alkynyl, C₂₋₂₀-Alkynyl ein.

[0091] Beispiele von (nicht substituierten) ungesättigten Alkynylgruppen schließen ein, aber sind nicht limitiert auf Ethinyl (Ethinyl, -C≡CH) und 2-Propinyl (Propargyl, -CH₂-C≡CH).

Alkyliden: Der Ausdruck "Alkyliden", wie hier verwendet, betrifft einen zweiwertigen einzähnigen Anteil, erhalten durch Entfernen von zwei Wasserstoffatomen von einem Kohlenstoffatom einer Kohlenwasserstoffverbindung mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen (falls nicht anders angegeben), der aliphatisch oder alicyclisch, oder eine Kombination davon sein kann, und der gesättigt, teilweise ungesättigt oder vollständig ungesättigt sein kann. Beispiele von Gruppen von Alkylidengruppen schließen C₁₋₄-Alkyliden, C₁₋₇-Alkyliden, C₁₋₂₀-Alkyliden ein.

[0092] Beispiele von Alkylidengruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Methyliden (=CH₂), Ethyliden (=CH-CH₃), Vinyliden (=C=CH₂) und Isopropyliden (=C(CH₃)₂). Ein Beispiel eines substituierten Alkylidens ist Benzyliden (=CH-Ph).

Alkylidyn: Der Ausdruck "Alkylidyn", wie hier verwendet, betrifft einen dreiwertigen einzähnigen Anteil, erhalten durch Entfernen von drei Wasserstoffatomen von einem Kohlenstoffatom oder einer Kohlenwasserstoffverbindung 1 bis 20 Kohlenstoffatomen (falls nicht anders angegeben), der aliphatisch oder alicyclisch oder eine Kombination davon sein kann, und der gesättigt, teilweise ungesättigt oder vollständig ungesättigt sein kann. Beispiele von Gruppen von Alkylidyngruppen schließen C₁₋₄-Alkylidyn, C₁₋₇-Alkylidyn, C₁₋₂₀-Alkylidyn ein.

[0093] Beispiele von Alkylidyngruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Methylidyn (≡CH) und Ethylidyn (≡C-CH₃).

Carbocyclyl: Der Ausdruck "Carbocyclyl", wie hier verwendet, betrifft einen einwertigen Anteil, erhalten durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem Ringatom einer carbocyclischen Verbindung, wobei der Anteil 3 bis 20 Ringatome aufweist (falls nicht anders angegeben). Vorzugsweise hat jeder Ring 3 bis 7 Ringatome.

[0094] In diesem Zusammenhang bezeichnen die Präfixe (z. B. C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆ usw.) die Anzahl an Ringatomen oder Bereiche von Anzahlen von Ringatomen. Zum Beispiel betrifft der Ausdruck "C₅₋₆-Carbocyclyl", wie hier verwendet, eine Carbocyclylgruppe mit 5 oder 6 Ringatomen. Beispiele von Gruppen von Carbocyclylgruppen schließen C₃₋₂₀-Carbocyclyl, C₃₋₁₀-Carbocyclyl, C₅₋₁₀-Carbocyclyl, C₃₋₇-Carbocyclyl und C₅₋₇-Carbocyclyl ein.

[0095] Beispiele von carbocyclischen Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf die oben als Cycloalkylgruppen beschriebenen; die nachstehend als Carboarylgruppen beschriebenen.

Heterocyclyl: Der Ausdruck "Heterocyclyl", wie hier verwendet, betrifft einen einwertigen Anteil, erhalten durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem Ringatom oder eine heterocyclische Verbindung, wobei der Anteil 3 bis 20 Ringatome (falls nicht anders angegeben) aufweist, wovon 1 bis 10 Ringheteroatome sind. Vorzugsweise weist jeder Ring 3 bis 7 Ringatome auf, wovon 1 bis 4 Ringheteroatome sind.

[0096] In diesem Zusammenhang bezeichnen die Präfixe (z. B. C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆ usw.) die Anzahl an Ringatomen oder Bereiche von einer Anzahl von Ringatomen, ob Kohlenstoffatome oder Heteroatome. Zum Beispiel betrifft der Ausdruck "C₅₋₆-Heterocyclyl", wie hier verwendet, eine Heterocyclylgruppe mit 5 oder 6 Ringatomen. Beispiele von Gruppen von Heterocyclylgruppen schließen ein: C₃₋₂₀-Heterocyclyl, C₃₋₇-Heterocyclyl, C₅₋₇-Heterocyclyl und C₅₋₆-Heterocyclyl.

[0097] Beispiele von (nicht aromatischen) monocyclischen Heterocyclylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen abgeleitet von:

N₁: Aziridin (C₃), Azetidin (C₄), Pyrrolidin (Tetrahydropyrrol) (C₅), Pyrrolin (z. B. 3-Pyrrolin, 2,5-Dihydropyrrol) (C₅), 2H-Pyrrol oder 3H-Pyrrol (Isopyrrol, Isoazol) (C₅), Piperidin (C₆), Dihydropyridin (C₆), Tetrahydropyridin (C₆), Azepin (C₇);

O₁: Oxiran (C₃), Oxetan (C₄), Oxolan (Tetrahydrofuran) (C₅), Oxol (Dihydrofuran) (C₅), Oxan (Tetrahydropyran) (C₆), Dihydropyran (C₆), Pyran (C₆), Oxepin (C₇);

S₁: Thiiran (C₃), Thietan (C₄), Thiolan (Tetrahydrothiophen) (C₅), Thian (Tetrahydrothiopyran) (C₆), Thiepan (C₇);

O₂: Dioxolan (C₅), Dioxan (C₆) und Dioxepan (C₇);

O₃: Troxan (C₆);

N₂: Imidazolidin (C₅), Pyrazolidin (Diazolidin) (C₅), Imidazolin (C₅), Pyrazolin (Dihydropyrazol) (C₅), Piperazin (C₆);

N₁O₁: Tetrahydrooxazol (C₅), Dihydrooxazol (C₅), Tetrahydroisoxazol (C₅), Dihydroisoxazol (C₅), Morpholin (C₆), Tetrahydrooxazin (C₆), Dihydrooxazin (C₆), Oxazin (C₆);

N₁S₁: Thiazolin (C₅), Thiazolidin (C₅), Thiomorpholin (C₆);

N₂O₁: Oxadiazin (C₆);

O₁S₁: Oxathiol (C₅) und Oxathian (Thioxan) (C₆); und N₁O₁S₁: Oxathiazin (C₆).

[0098] Beispiele von substituierten (nicht-aromatischen) monocyclischen Heterocyclgruppen schließen ein. Saccharide, in cyclischer Form, z. B. Furanosen (C₅), wie Arabinofuranose, Lyxofuranose, Ribofuranose und Xylofuranose, und Pyranosen (C₆), wie Allopyranose, Altopyranose, Glucopyranose, Mannopyranose, Gulo-pyranose, Idopyranose, Galactopyranose und Talopyranose.

[0099] Beispiele von Heterocyclgruppen, die auch Heteroarylgruppen sind, sind nachstehend als Arylgruppen beschrieben.

Aryl: Der Ausdruck "Aryl", wie hier verwendet, betrifft einen einwertigen Anteil, erhalten durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von einem aromatischen Ringatom einer aromatischen Verbindung, wobei der Anteil 3 bis 20 Ringatome aufweist (sofern nicht anders angegeben). Vorzugsweise hat jeder Ring 5 bis 7 Ringatome.

[0100] In diesem Zusammenhang bezeichnen die Präfixe (z. B. C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆ usw.) die Anzahl an Ringatomen oder den Bereich der Anzahl von Ringatomen, ob Kohlenstoffatome oder Heteroatome. Zum Beispiel betrifft der Ausdruck "C₅₋₆-Aryl", wie hier verwendet, eine Arylgruppe mit 5 oder 6 Ringatomen.

[0101] Beispiele von Gruppen von Arylgruppen schließen C₃₋₂₀-Aryl, C₃₋₁₂-Aryl, C₅₋₁₂-Aryl, C₅₋₇-Aryl und C₅₋₆-Aryl ein.

[0102] Die Ringatome können alle Kohlenstoffatome sein, wie in "Carboarylgruppen" (z. B. C₅₋₂₀-Carboaryl).

[0103] Beispiele von Carboarylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von Benzol (z. B. Phenyl) (C₆), Naphthalin (C₁₀), Azulen (C₁₀), Anthracen (C₁₄), Phenanthren (C₁₄), Pyren (C₁₆) und Naphthacen (C₁₈).

[0104] Beispiele von Arylgruppen, die kondensierte Ringe umfassen, wovon mindestens einer ein aromatischer Ring ist, schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Gruppen, abgeleitet von Inden (C₉), Isoinden (C₉) und Fluoren (C₁₃).

[0105] Alternativ können die Ringatome ein oder mehrere Heteroatome einschließen, wie in "Heteroarylgruppen" (z. B. C₅₋₂₀-Heteroaryl).

[0106] Beispiele von monocyclischen Heteroarylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von:

N₁: Pyrrol (Azol (C₅), Pyridin (Azin) (C₆);

O₁: Furan (Oxol) (C₅);

S₁: Thiophen (Thiol) (C₅);

N₁O₁: Oxazol (C₅), Isoxazol (C₅), Isoxazin (C₆);

N₂O₁: Oxadiazol (Furazan) (C₅);

N₃O₁: Oxatriazol (C₅);

N₁S₁: Thiazol (C₅), Isothiazol (C₅);

N₂: Imidazol (1,3-Diazol) (C₅), Pyrazol (1,2-Diazol) (C₅), Pyridazin (1,2-Diazin) (C₆), Pyrimidin (1,3-Diazin) (C₆) (z. B. Cytosin, Thymin, Uracil), Pyrazin (1,4-Diazin) (C₆);

N₃: Triazol (C₅), Triazin (C₆); und

N₄: Tetrazol (C₅).

[0107] Beispiele von heterocyclischen Gruppen (wovon manche Heteroarylgruppen sind), die kondensierte Ringe umfassen, schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf:

C₉-heterocyclische Gruppen (mit 2 kondensierten Ringen), abgeleitet von Benzofuran (O₁), Isobenzofuran (O₁), Indol (N₁), Isoindol (N₁), Indolizin (N₁), Indolin (N₁), Isoindolin (N₁), Purin (N₄), (z. B. Adenin, Guanin), Benzimidazol (N₂), Indazol (N₂), Benzoxazol (N₁O₁), Benzisoxazol (N₁O₁), Benzodioxol (O₂), Benzofurazan (N₂O₁),

Benzotriazol (N_3), Benzothiofuran (S_1), Benzothiazol (N_1S_1), Benzothiadiazol (N_2S);
 C_{10} -heterocyclische Gruppen (mit 2 kondensierten Ringen), abgeleitet von Chromen (O_1), Isochromen (O_1), Chroman (O_1), Isochroman (O_1), Benzodioxan (O_2), Chinolin (N_1), Isochinolin (N_1), Chinolizin (N_1), Benzoxazin (N_1O_1), Benzodiazin (N_2), Pyridopyridin (N_2), Chinoxalin (N_2), Chinazolin (N_2), Cinnolin (N_2), Phthalazin (N_2), Naphthyridin (N_2), Pteridin (N_4);
 C_{13} -heterocyclische Gruppen (mit 3 kondensierten Ringen), abgeleitet von Carbazol (N_1), Dibenzofuran (O_1), Dibenzothiophen (S_1), Carbolin (N_2), Perimidin (N_2), Pyridoindol (N_2); und
 C_{14} -heterocyclische Gruppen (mit 3 kondensierten Ringen), abgeleitet von Acridin (N_1), Xanthen (O_1), Thioxanthen (S_1), Oxanthren (O_2), Phenoxathiin (O_1S_1), Phenazin (N_2), Phenoxazin (N_1O_1), Phenothiazin (N_1S_1), Thianthren (S_2), Phenanthridin (N_1), Phenanthrolin (N_2), Phenazin (N_2).

[0108] Heterocyclische Gruppen (einschließlich Heteroarylgruppen), die ein Stickstoffringatom in Form einer -NH-Gruppe aufweisen können, können N-substituiert sein, d. h. als -NR-. Zum Beispiel kann Pyrrol N-Methyl-substituiert sein, zum Erhalt von N-Methylpyrrol. Beispiele von N-Substituenten schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf C_{1-7} -Alkyl, C_{3-20} -Heterocyclyl, C_{5-20} -Aryl und Acylgruppen.

[0109] Heterocyclische Gruppen (einschließlich Heteroarylgruppen), die ein Stickstoffringatom in der Form einer -N= Gruppe aufweisen, können substituiert sein in Form eines N-Oxids, d. h. als -N($\rightarrow$ O)= (auch als -N⁺($\rightarrow$ O⁻) = bezeichnet). Zum Beispiel kann Chinolin substituiert sein zum Erhalt von Chinolin-N-oxid, Pyridin zum Erhalt von Pyridin-N-oxid, Benzofurazan zum Erhalt von Benzofurazan-N-oxid (auch bekannt als Benzofuroxan).

[0110] Cyclische Gruppen können auch zusätzlich eine oder mehrere Oxo- (=O) Gruppen an den Ringkohlenstoffatomen aufweisen. Monocyclische Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von:

C_5 : Cyclopentanon, Cyclopentenon, Cyclopentadienon;

C_6 : Cyclohexanon, Cyclohexenon, Cyclohexadienon;

O_1 : Furanon (C_5), Pyron (C_6);

N_1 : Pyrrolidon (pyrrolidinon) (C_5), Piperidinon (Piperidon) (C_6), Piperidindion (C_6);

N_2 : Imidazolidon (Imidazolidinon) (C_5), Pyrazolon (Pyrazolinon) (C_5), Piperazinon (C_6), Piperazindion (C_6), Pyridazinon (C_6), Pyrimidinon (C_6) (z. B. Cytosin), Pyrimidindion (C_6) (z. B. Thymin, Uracil) Barbitursäure (C_6);

N_1S_1 : Thiazolon (C_5), Isothiazolon (C_5);

N_1O_1 : Oxazolinon (C_5).

[0111] Polycyclische Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von:

C_9 : Indendion;

C_{10} : Tetralon, Decalon;

C_{14} : Anthron, Phenanthron;

N_1 : Oxindol (C_9);

O_1 : Benzopyron (z. B. Coumarin, Isocoumarin, Chromon) (C_{10});

N_1O_1 : Benzoxazolinon (C_9), Benzoxazolinon (C_{10});

N_2 : Chinazolindion (C_{10});

N_4 : Purinon (C_9) (z. B. Guanin).

[0112] Noch mehr Beispiele von cyclischen Gruppen, die eine oder mehrere Oxo- (=O) Gruppen an Ringkohlenstoffatomen aufweisen, schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von:

cyclische Anhydride (-C(=O)-O-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, aber nicht beschränkt auf Maleinsäureanhydrid (C_5), Bernsteinsäureanhydrid (C_5) und Glutarsäureanhydrid (C_6);

cyclische Carbonate (-O-C(=O)-O- in einem Ring), wie Ethylencarbonat (C_5) und 1,2-Propylencarbonat (C_5);

Imide (-C(=O)-NR-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, aber nicht beschränkt auf Succinimid (C_5), Maleimid (C_5), Phthalimid und Glutarimid (C_6);

Lactone (cyclische Ester, -O-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, aber nicht beschränkt auf β -Propiolacton, γ -Butyrolacton, δ -Valerolacton (2-Piperidon) und ϵ -Caprolacton;

Lactame (cyclische Amide, -NR-C(=O)- in einem Ring), einschließlich, aber nicht beschränkt auf β -Propiolactam (C_4), γ -Butyrolactam (2-Pyrrolidon) (C_5), δ -Valerolactam (C_6) und ϵ -Caprolactam (C_7);

cyclische Carbamate (-O-C(=O)-NR- in einem Ring), wie 2-Oxazolidon (C_5);

cyclische Harnstoffe (-NR-C(=O)-NR- in einem Ring), wie 2-Imidazolidon (C_5) und Pyrimidin-2,4-dion (z. B. Thymin, Uracil) (C_6).

[0113] Obige Gruppen (z. B. Alkyl, Alkyliden, Alkylidyn, Heterocyclyl, Aryl), entweder allein oder als Teil eines anderen Substituenten, können selbst gegebenenfalls substituiert sein mit einer oder mehreren Gruppen, ausgewählt aus ihnen selbst und den weiteren nachstehend angegebenen Substituenten.

Wasserstoff: -H. Es ist zu beachten, dass, falls der Substituent an einer bestimmten Position Wasserstoff ist, es praktisch sein kann, die Verbindung als an dieser Position "nicht-substituiert" zu bezeichnen.

Halogen: -F, -Cl, -Br und -I.

Hydroxy: -OH.

Ether: -OR, worin R ein Ethersubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch als eine C₁₋₇-Alkoxygruppe bezeichnet, wie nachstehend angeführt), eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe (auch als C₃₋₂₀-Heterocyclyloxygruppe bezeichnet) oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe (auch als C₅₋₂₀-Aryloxygruppe bezeichnet), vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe.

C₁₋₇-Alkoxy: -OR, worin R eine C₁₋₇-Alkylgruppe ist. Beispiele von C₁₋₇-Alkoxygruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -OMe(Methoxy), -OEt(Ethoxy), -O(nPr) (n-Propoxy), -O(iPr)(Isopropoxy), -O(nBu)(n-Butoxy), -O(sBu)(sek-Butoxy), -O(iBu)(Isobutoxy) und -O(tBu)(tert-Butoxy).

Acetal: -CH(OR¹)(OR²), worin R¹ und R² unabhängig Acetalsubstituenten sind, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, oder im Fall einer "cyclischen" Acetalgruppe, R¹ und R², zusammengekommen mit den zwei Sauerstoffatomen, an die sie gebunden sind, und den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, bilden einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Ringatomen. Beispiele von Acetalgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: -CH(OMe)₂, -CH(OEt)₂ und -CH(OMe)(OEt).

Hemiacetal: -CH(OH)(OR¹), worin R¹ ein Hemiacetalsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Hemiacetalgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: -CH(OH)(OMe) und -CH(OH)(OEt).

Ketal: -CR(OR¹)(OR²), worin R¹ und R² wie für Acetal definiert sind, und R ist ein Ketalsubstituent, der kein Wasserstoff ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Ketalgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: -C(Me)(OMe)₂, -C(Me)(OEt)₂, -C(Me)(OMe)(OEt), -C(Et)(OMe)₂, -C(Et)(OEt)₂ und -C(Et)(OMe)(OEt).

Hemiketal: -CR(OH)OR¹, worin R¹ wie für Hemiacetal definiert ist, und R ist ein Hemiketalsubstituent, der kein Wasserstoff ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Hemiacetalgruppen schließen ein, aber sind nicht limitiert auf -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt) und -C(Et)(OH)(OEt).

Oxo (Keto, -on): =O.

Thion (Thioketon): =S.

Imino (Imin): =NR, worin R ein Iminosubstituent, z. B. Wasserstoff, eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff oder eine C₁₋₇-Alkylgruppe ist.

[0114] Beispiele von Estergruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: =NH, =NMe, =Net und =NPh.

Formyl (Carbaldehyd, Carboxaldehyd): -C(=O)H.

Acyl (Keto): -C(=O)R, worin R ein Acylsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch bezeichnet als C₁₋₇-Alkylacyl oder C₁₋₇-Alkanoyl), eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe (auch bezeichnet als C₃₋₂₀-Heterocyclylacyl) oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe (auch bezeichnet als C₅₋₂₀-Arylacyl), vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Acylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: -C(=O)CH₃ (Acetyl), -C(=O)CH₂CH₃ (Propionyl), -C(=O)C(CH₃)₃ (t-Butyryl) und -C(=O)Ph (Benzoyl, Phenon).

Carboxy (Carbonsäure): -C(=O)OH.

Thiocarboxy (Thiocarbonsäure): -C(=S)SH.

Thiolcarboxy (Thiolcarbonsäure): -C(=O)SH.

Thioncarboxy (Thioncarbonsäure): -C(=S)OH.

Imidsäure: -C(=NH)OH.

Hydroxamsäure: -C(=NOH)OH.

Ester (Carboxylat, Carbonsäureester, Oxycarbonyl): -C(=O)OR, worin R ein Estersubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Estergruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ und -C(=O)OPh.

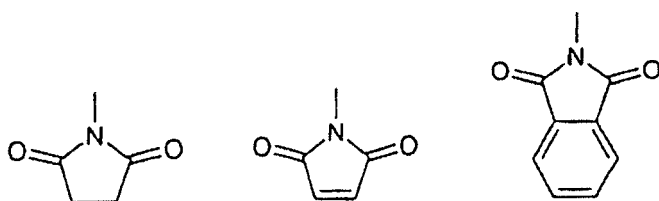
Acyloxy (umgekehrte Ester): -OC(=O)R, worin R ein Acyloxysubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Acyloxygruppen schließen ein, aber sind nicht limitiert auf: -OC(=O)CH₃ (Acetoxy), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph und -OC(=O)CH₂OH.

Oxycarbonyloxy: -OC(=O)OR, worin R ein Estersubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Estergruppen

schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ und $-\text{OC}(=\text{O})\text{OPh}$.

Amido (Carbamoyl, Carbamyl, Aminocarbonyl, Carboxamid): $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, worin R^1 und R^2 unabhängig Aminosubstituenten sind, wie für Aminogruppen definiert. Beispiele von Amidgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ und $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ sowie Amidgruppen, worin R^1 und R^2 , zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine heterocyclische Struktur wie z. B. in Piperidinocarbonyl, Morpholinocarbonyl, Thiomorpholinocarbonyl und Piperazinocarbonyl bilden.

Acylamido (Acylamino): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, worin R^1 ein Amidsubstituent ist, z. B. Wasserstoff, eine C_{1-7} -Alkylgruppe, eine C_{3-20} -Heterocyclgruppe oder eine C_{5-20} -Arylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff oder eine C_{1-7} -Alkylgruppe, und R^2 ist ein Acylsubstituent, z. B. eine C_{1-7} -Alkylgruppe, eine C_{3-20} -Heterocyclgruppe oder eine C_{5-20} -Arylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff oder eine C_{1-7} -Alkylgruppe. Beispiele von Acylamidgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ und $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$. R^1 und R^2 können zusammen eine cyclische Struktur bilden, wie z. B. in Succinimidyl, Maleimidyl und Phthalimidyl:



Succinimidyl

Maleimidyl

Phthalimidyl

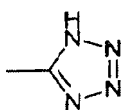
Aminocarbonyloxy: $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, worin R^1 und R^2 unabhängig Aminosubstituenten sind, wie für Aminogruppen definiert. Beispiele von Aminocarbonyloxygruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ und $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$.

Thioamid (Thiocarbamyl): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, worin R^1 und R^2 unabhängig Aminosubstituenten sind, wie für Aminogruppen definiert. Beispiele von Thioamidgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ und $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

Ureido: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$, worin R^2 und R^3 unabhängig Aminosubstituenten sind, wie definiert für Aminogruppen, und R^1 ein Ureidosubstituent ist, z. B. Wasserstoff, eine C_{1-7} -Alkylgruppe, eine C_{3-20} -Heterocyclgruppe oder eine C_{5-20} -Arylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff oder eine C_{1-7} -Alkylgruppe. Beispiele von Ureidogruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONHMe}$, $-\text{NHCONHEt}$, $-\text{NHCONMe}_2$, $-\text{NHCONEt}_2$, $-\text{NMeCONH}_2$, $-\text{NMeCONHMe}$, $-\text{NMeCONHEt}$, $-\text{NMeCONMe}_2$ und $-\text{NMeCONEt}_2$.

Guanidino: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

Tetrazolyl: ein 5-gliedriger aromatischer Ring mit vier Stickstoffatomen und einem Kohlenstoffatom



Amino: $-\text{NR}^1\text{R}^2$, worin R^1 und R^2 unabhängig Aminosubstituenten sind, z. B. Wasserstoff, eine C_{1-7} -Alkylgruppe (auch als C_{1-7} -Alkylamino oder Di- C_{1-7} -alkylamino bezeichnet), eine C_{3-20} -Heterocyclgruppe oder eine C_{5-20} -Arylgruppe, vorzugsweise H oder eine C_{1-7} -Alkylgruppe oder, im Fall einer "cyclischen" Aminogruppe, bilden R^1 und R^2 , zusammen genommen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Ringatomen. Aminogruppen können in primärer ($-\text{NH}_2$), sekundärer ($-\text{NHR}^1$) oder tertiärer ($-\text{NHR}^1\text{R}^2$) und in kationischer Form, z. B. quaternär ($-\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$) sein. Beispiele von Aminogruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ und $-\text{NHPh}$. Beispiele von cyclischen Aminogruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Aziridino, Azetidino, Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino und Thiomorpholino.

Imino: $=\text{NR}$, worin R ein Iminosubstituent ist, z. B. Wasserstoff, eine C_{1-7} -Alkylgruppe, eine C_{3-20} -Heterocyclgruppe oder eine C_{5-20} -Arylgruppe, vorzugsweise H oder eine C_{1-7} -Alkylgruppe. Beispiele von Iminogruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf $=\text{NH}$, $=\text{NMe}$ und $=\text{NEt}$.

Amidin (Amidino): $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$, worin jedes R ein Amidinsubstituent ist, z. B. Wasserstoff, eine C_{1-7} -Alkylgruppe, eine C_{3-20} -Heterocyclgruppe oder eine C_{5-20} -Arylgruppe, bevorzugt H oder eine C_{1-7} -Alkylgruppe. Beispiele von Amidinogruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NMe}$ und $-\text{C}(=\text{NMe})\text{NMe}_2$.

Nitro: $-\text{NO}_2$.

Nitroso: -NO.

Azido: -N₃.

Cyano (Nitril, Carbonitril): -CN.

Isocyano: -NC.

Cyanato: -OCN.

Isocyanato: -NCO.

Thiocyano (Thiocyanato): -SCN.

Isothiocyano (Isothiocyanato): -NCS.

Sulfhydryl (Thiol, Mercapto): -SH.

Thioether (Sulfid): -SR, worin R ein Thioethersubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe (auch als C₁₋₇-Alkylthiogruppe bezeichnet, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von C₁₋₇-Alkylthiogruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -SCH₃ und -SCH₂CH₃.

Disulfid: -SS-R, worin R ein Disulfidsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe (hier als C₁₋₇-Alkyldisulfid bezeichnet). Beispiele von C₁₋₇-Alkyldisulfidgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -SSCH₃ und -SSCH₂CH₃.

Sulfon (Sulfinyl, Sulfoxid): -S(=O)R, worin R ein Sulfinsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe ist, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfingruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -S(=O)CH₃ und -S(=O)CH₂CH₃.

Sulfon (Sulfonyl): -S(=O)₂R, worin R ein Sulfonsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe, einschließlich z. B. eine fluorierte oder perfluorierte C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfongruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -S(=O)₂CH₃, (Methansulfonyl, Mesyl), -S(=O)₂CF₃ (Triflyl), -S(=O)₂CH₂CH₃ (Esyl), -S(=O)₂C₄F₉ (Nonaflyl), -S(=O)₂CH₂CF₃ (Tresyl), -S(=O)₂CH₂NH₂ (Tauryl), -S(=O)₂Ph (Phenylsulfonyl, Besyl), 4-Methylphenylsulfonyl (Tosyl), 4-Chlorphenylsulfonyl (Closyl), 4-Bromphenylsulfonyl (Brosyl), 4-Nitrophenyl (Nosyl), 2-Naphthalinsulfonat (Napsyl) und 5-Dimethylaminonaphthalen-1-ylsulfonat (Dansyl).

Sulfinsäure (Sulfono): -S(=O)OH, -SO₂H.

Sulfonsäure (Sulfo): -S(=O)₂OH, -SO₃H.

Sulfinat (Sulfinsäureester): -S(=O)OR, worin R ein Sulfinatsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfinatgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -S(=O)OCH₃ (Methoxysulfinyl; Methylsulfinat) und -S(=O)OCH₂CH₃ (Ethoxysulfinyl; Ethylsulfinat).

Sulfonate (Sulfonsäureester): -S(=O)₂OR, worin R ein Sulfonatsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfonatgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -S(=O)₂OCH₃ (Methoxysulfonyl; Methylsulfonat) und -S(=O)₂OCH₂CH₃ (Ethoxysulfonyl; Ethylsulfonat).

Sulfinyloxy: -OS(=O)R, worin R ein Sulfinyloxysubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfinyloxygruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -OS(=O)CH₃ und -OS(=O)CH₂CH₃.

Sulfonyloxy: -OS(=O)₂R, worin R ein Sulfonyloxysubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfonyloxygruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -OS(=O)₂CH₃ (Mesylat) und -OS(=O)₂CH₂CH₃ (Esylat).

Sulfat: -OS(=O)₂OR, worin R ein Sulfatsubstituent ist, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe ist, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfatgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -OS(=O)₂OCH₃ und -SO(=O)₂OCH₂CH₃.

Sulfamyl (Sulfamoyl; Sulfinsäureamid; Sulfinamid): -S(=O)NR¹R², worin R¹ und R² unabhängig Aminosubstituenten sind, wie für Aminogruppen definiert. Beispiele von Sulfamylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -S(=O)NH₂, -S(=O)NH(CH₃), -S(=O)N(CH₃)₂, -S(=O)NH(CH₂CH₃), -S(=O)N(CH₂CH₃)₂ und -S(=O)NHPh.

Sulfonamido (Sulfinamoyl; Sulfonsäureamid; Sulfonamid): -S(=O)₂NR¹R², worin R¹ und R² unabhängige Aminosubstituenten, wie oben definiert sind. Beispiele von Sulfonamidogruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -S(=O)₂NH(CH₂CH₃), -S(=O)₂N(CH₂CH₃)₂ und -S(=O)₂NHPh.

Sulfamino: -NR¹S(=O)₂OH, worin R¹ ein Aminosubstituent ist, wie für Aminogruppen definiert. Beispiele von Sulfaminogruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -NHS(=O)₂OH und -N(CH₃)S(=O)₂OH.

Sulfonamino: -NR¹S(=O)₂R, worin R¹ ein Aminosubstituent ist, wie definiert für Aminogruppen, und R ist eine Sulfonaminosubstituent, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele von Sulfonaminogruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf -NHS(=O)₂CH₃ und -N(CH₃)S(=O)₂C₆H₅.

Sulfinamino: -NR¹S(=O)R, worin R¹ ein Aminosubstituent ist, wie definiert für Aminogruppen, und R ist ein Sul-

finaminosubstituent, z. B. eine C₁₋₇-Alkylgruppe, eine C₃₋₂₀-Heterocyclylgruppe oder eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele für Sulfinaminogruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf -NHS(=O)CH₃ und -N(CH₃)S(=O)C₆H₅.

[0115] In vielen Fällen können die Substituenten selbst substituiert sein. Zum Beispiel kann eine C₁₋₇-Alkylgruppe substituent sein mit z. B. Hydroxy (z. B. eine C₁₋₇-Hydroxyalkylgruppe), C₁₋₇-Alkoxy (z. B. eine C₁₋₇-Alkoxyalkylgruppe), Amino (z. B. eine C₁₋₇-Aminoalkylgruppe), Halogen (z. B. eine C₁₋₇-Halogenalkylgruppe), Carboxy (z. B. eine C₁₋₇-Carboxyalkylgruppe) und C₅₋₂₀-Aryl (z. B. eine C₅₋₂₀-Aryl-C₁₋₇-alkyl-Gruppe).

[0116] Ähnlich kann eine C₅₋₂₀-Arylgruppe substituiert sein, z. B. Hydroxy (z. B. eine C₅₋₂₀-Hydroxyarylgruppe), Halogen (z. B. eine C₅₋₂₀-Halogenarylgruppe), Amino (z. B. eine C₅₋₂₀-Aminoarylgruppe, z. B. wie in Anilin), C₁₋₇-Alkyl (z. B. eine C₁₋₇-Alkyl-C₅₋₂₀-aryl-Gruppe, z. B. wie in Toluol) und C₁₋₇-Alkoxy (z. B. eine C₁₋₇-Alkoxy-C₅₋₂₀-arylgruppe, z. B. wie in Anisol).

[0117] Diese und weitere spezifische Beispiele solcher substituierten Substituenten sind nachstehend beschrieben.

C₁₋₇-Halogenalkylgruppe: Der Ausdruck "C₁₋₇-Halogenalkylgruppe", wie hier verwendet, betrifft eine C₁₋₇-Alkylgruppe, worin mindestens ein Wasserstoffatom (z. B. 1, 2, 3) ersetzt wurde durch ein Halogenatom (z. B. F, Cl, Br, I). Falls mehr als ein Wasserstoffatom mit einem Halogenatom ersetzt wurde, können die Halogenatome unabhängig gleich oder unterschiedlich sein. Jedes Wasserstoffatom kann ersetzt werden durch ein Halogenatom, in welchem Fall die Gruppe praktisch bezeichnet wird als C₁₋₇-Perhalogenalkylgruppe". Beispiele von C₁₋₇-Halogenalkylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ und -CH₂CF₃.

C₁₋₇-Halogenalkoxy: -OR, worin R eine C₁₋₇-Halogenalkylgruppe ist. Beispiele von C₁₋₇-Halogenalkoxygruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂ und -OCH₂CF₃.

C₁₋₇-hydroxyalkyl: Der Ausdruck "C₁₋₇-Hydroxyalkylgruppe", wie hier verwendet, betrifft eine C₁₋₇-Alkylgruppe, worin mindestens ein Wasserstoffatom mit einer Hydroxygruppe ersetzt wurde. Beispiele von C₁₋₇-Hydroxyalkylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -CH₂OH, -CH₂CH₂OH und -CH(OH)CH₂OH.

C₁₋₇-Carboxyalkyl: Der Ausdruck "C₁₋₇-Carboxyalkylgruppe", wie hier verwendet, betrifft eine C₁₋₇-Alkylgruppe, worin mindestens ein Wasserstoffatom ersetzt wurde mit einer Carboxygruppe. Beispiele von C₁₋₇-Carboxyalkylgruppen schließen ein, aber sind nicht limitiert auf -CH₂COOH und -CH₂CH₂COOH.

C₁₋₇-Aminoalkyl: Der Ausdruck "C₁₋₇-Aminoalkylgruppe", wie hier verwendet, betrifft eine C₁₋₇-Alkylgruppe, worin mindestens ein Wasserstoffatom mit einer Aminogruppe ersetzt wurde. Beispiele von C₁₋₇-Aminoalkylgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ und -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

C₁₋₇-Aminoalkylamino: Der Ausdruck "C₁₋₇-Aminoalkylamino", wie hier verwendet, betrifft eine Aminogruppe, -NR¹R², worin einer der Substituenten, R¹ oder R², selbst eine C₁₋₇-Aminoalkylgruppe ist (-C₁₋₇-Alkyl-NR¹R²). Das C₁₋₇-Aminoalkylamino kann dargestellt werden z. B. durch die Formel -NR¹-C₁₋₇-Alkyl-NR¹R². Beispiele von Amino-C₁₋₇-Alkylaminogruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Gruppen der Formel -NR¹(CH₂)_nNR¹R², worin n 1 bis 6 ist, z. B. -NHCH₂NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₄NH₂, -NH(CH₂)₅NH₂, -NH(CH₂)₆NH₂, -NHCH₂NH(Me), -NH(CH₂)₂NH(Me), -NH(CH₂)₃NH(Me), -NH(CH₂)₄NH(Me), -NH(CH₂)₅NH(Me), -NH(CH₂)₆NH(Me), -NHCH₂NH(Et), -NH(CH₂)₂NH(Et), -NH(CH₂)₃NH(Et), -NH(CH₂)₄NH(Et), -NH(CH₂)₅NH(Et) und -NH(CH₂)₆NH(Et).

C₁₋₇-Alkyl-C₅₋₂₀-aryl: Der Ausdruck "C₁₋₇-Alkyl-C₅₋₂₀-aryl", wie hier verwendet, beschreibt bestimmte C₅₋₂₀-Arylgruppen, die substituiert wurden mit einer C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Toyl (von Toluol), Xylol (von Xylol), Mesityl (von Mesitylen) und Cumenyl (oder Cumyl, von Cumen) und Duryl (von Duren).

C₁₋₇-Alkyl-C₅₋₂₀-aryloxy: Der Ausdruck "C₁₋₇-Alkyl-C₅₋₂₀-aryloxy", wie hier verwendet, beschreibt bestimmte C₅₋₂₀-Aryloxygruppen, die substituiert wurden mit einer C₁₋₇-Alkylgruppe. Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Tolyloxy, Xylyloxy, Mesityloxy, Cumenyloxy und Duryloxy.

C₅₋₂₀-Aryl-C₁₋₇-alkyl: Der Ausdruck "C₅₋₂₀-Aryl-C₁₋₇-alkyl", wie hier verwendet, beschreibt bestimmte C₁₋₇-Alkylgruppen, die substituiert wurden mit einer C₅₋₂₀-Arylgruppe. Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Benzyl (Phenylmethyl, PhCH₂-), Benzhydryl (Ph₂CH-), Trityl (Triphenylmethyl, Ph₃C-), Phenethyl (Phenylethyl, Ph-CH₂CH₂-), Styryl (Ph-CH=CH-), Cinnamyl (Ph-CH=CH-CH₂-).

C₅₋₂₀-Aryl-C₁₋₇-alkoxy: Der Ausdruck "C₅₋₂₀-Aryl-C₁₋₇-alkoxy", wie hier verwendet, beschreibt bestimmte C₁₋₇-Alkoxygruppen, die substituiert wurden mit einer C₅₋₂₀-Arylgruppe. Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Benzyloxy, Benzhydryloxy, Trityloxy, Phenethoxy, Styryloxy und Cinnamylloxy.

C₅₋₂₀-Halogenaryl: Der Ausdruck "C₅₋₂₀-Halogenaryl", wie hier verwendet, beschreibt bestimmte C₅₋₂₀-Arylgruppen, die substituiert wurden mit einer oder mehreren Halogengruppen. Beispiele solcher Gruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Halogenphenyl (z. B. Fluorphenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl oder Iodphe-

nyl, ob ortho-, meta- oder parasubstituiert), Dihalogenphenyl, Trihalogenphenyl, Tetrahalogenphenyl und Pentahalogenphenyl.

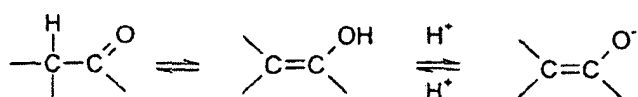
Einschließlich anderer Formen

[0118] Soweit nicht anders angegeben, schließen die oben genannten die gut bekannten ionischen Formen, Salze, Solvate und geschützten Formen dieser Substituenten ein. Zum Beispiel, schließt eine Bezugnahme auf Carbonsäure (-COOH) auch die anionische (Carboxylat-) Form (-COO⁻), eines Salzes oder Solvats davon, sowie üblicher geschützter Formen ein. Ähnlich schließt eine Bezugnahme auf eine Aminogruppe die protonierte Form (-N⁺HR¹R²) ein Salz oder Solvat der Aminogruppe ein, z. B. ein Hydrochloridsalz, wie übliche geschützte Formen einer Aminogruppe. Ähnlich schließt eine Referenz zu einer Hydroxylgruppe auch die anionische Form (-O⁻), ein Salz oder Solvat davon ein, sowie übliche geschützte Formen einer Hydroxylgruppe.

[0119] Isomere, Salze, Solvate, geschützte Formen und Prodrugs Bestimmte Verbindungen können in einer oder mehreren bestimmten geometrischen, optischen, enantiomeren, diastereomeren, epimeren, atropischen, stereoisomeren, tautomeren, Konformations- oder anomeren Formen vorliegen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf cis- und trans-Formen; E- und Z-Formen; c-, t- und r-Formen; Endo- und Exo-Formen; R-, S- und Mesoformen; D- und L-Formen; d- und l-Formen; (+)- und (-)-Formen; Keto-, Enol- und Enolat-Formen; syn- und anti-Formen; synklinale und antiklinale Formen; α- und β-Formen; axiale und equatoriale Formen, Boot-, Sessel-, Twist-, Briefumschlag- und Halbsessel-Formen; und Kombinationen davon, nachstehend kollektiv als "Isomere" (oder "isomere Formen") bezeichnet.

[0120] Es ist zu beachten, dass außer wie nachstehend für tautomere Formen ausgeführt, spezifisch ausgeschlossen von dem Begriff "Isomere", wie hier verwendet, strukturelle (oder Konstitutions-) Isomere sind (d. h. Isomere, die sich in den Verbindungen zwischen Atomen eher als in lediglich der Position der Atome im Raum unterscheiden). Zum Beispiel ist eine Referenz auf eine Methoxygruppe, -OCH₃, nicht anzusehen als eine Referenz zu ihrem strukturellen Isomer, einer Hydroxymethylgruppe, -CH₂OH. Ähnlich ist eine Referenz zu ortho-Chlorphenyl nicht als eine Referenz zu ihrem strukturellen Isomer meta-Chlorphenyl anzusehen. Jedoch kann eine Referenz zu einer Klasse von Strukturen schon strukturell isomere Formen, die in diese Klasse fallen, einschließen (z. B. C₁₋₇-Alkyl schließt n-Propyl und Isopropyl ein; Butyl schließt n-, iso-, sek- und tert-Butyl ein; Methoxyphenyl schließt ortho-, meta- und para-Methoxyphenyl ein).

[0121] Obiger Ausschluss bezieht sich nicht auf tautomere Formen, z. B. Keto-, Enol- und Enolat-Formen, wie z. B. in folgenden tautomeren Paaren: Keto/Enol (nachstehend veranschaulicht), Imin/Enamin, Amid/Imino-Alkohol, Amidin/Amidin, Nitroso/Oxim, Thioketon/Enethiol, N-Nitroso/Hydroxyazo und Nitro/Aci-nitro.

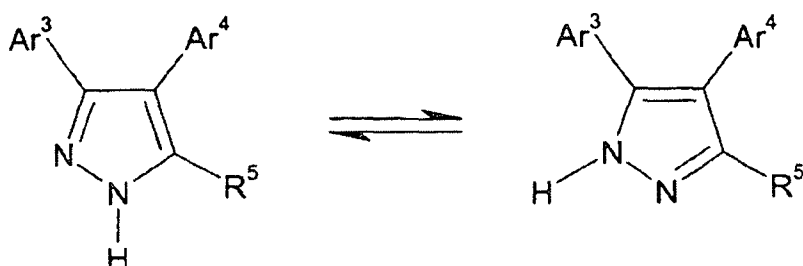


Keto

Enol

Enolat

[0122] Es ist zu beachten, dass, wenn R^N Wasserstoff ist, die Pyrazole der vorliegenden Erfindung in tautomeren Formen vorliegen können, wie nachstehend veranschaulicht. Um Zweifel zu verhindern, sind beide tautomeren Formen durch die vorliegende Erfindung mit umfasst, und Referenz zu einer tautomeren Form schließt die Referenz zu der anderen mit ein.



[0123] Es ist zu beachten, dass in den Ausdruck "Isomer" spezifisch Verbindungen eingeschlossen sind, mit einer oder mehreren isotopischen Substitution(en). Zum Beispiel kann H in jeder isotopen Form vorliegen, einschließlich ¹H, ²H (D) und ³H (T); C kann in jeder isotopen Form vorliegen, einschließlich ¹²C, ¹³C und ¹⁴C; O kann in jeder isotopen Form vorliegen, einschließlich ¹⁶O und ¹⁸O usw.

[0124] Sofern nicht anders angegeben, schließt die Referenz zu einer bestimmten Verbindung alle solchen isomeren Formen ein, einschließlich (vollständig oder teilweise) razemische und andere Mischungen davon. Verfahren zur Herstellung (z. B. asymmetrische Synthese) und Trennung (z. B. fraktionierte Kristallisation und chromatographische Mittel) solcher isomeren Formen sind entweder im Stand der Technik bekannt oder vollständig erhältlich durch Anpassen der hier vorgestellten Verfahren oder bekannten Verfahren, in einer bekannten Weise.

[0125] Falls nicht anders angegeben, schließt die Referenz auf eine bestimmte Verbindung ionische, Salz-, Solvat- und geschützte Formen ein, z. B. wie nachstehend diskutiert.

[0126] Es kann vorteilhaft oder wünschenswert sein, ein entsprechendes Salz des Wirkstoffs herzustellen, zu reinigen und/oder zu handhaben, z. B. ein pharmazeutisch annehmbares Salz. Beispiele pharmazeutisch annehmbarer Salze werden diskutiert in Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Bd. 66, S. 1–19.

[0127] Falls die Verbindung z. B. anionisch ist oder eine funktionelle Gruppe aufweist, die anionisch sein kann (z. B. -COOH kann -COO^- sein), kann man ein Salz mit einem geeigneten Kation bilden. Beispiele geeigneter anorganischer Kationen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Alkalimetallionen, wie Na^+ und K^+ , Erdalkalitionen, wie Ca^{2+} und Mg^{2+} und andere Kationen, wie Al^{3+} . Beispiele geeigneter organischer Kationen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Ammoniumion (d. h. NH_4^+) und substituierte Ammoniumionen (z. B. NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Beispiele einiger geeigneter substituierte Ammoniumionen sind diejenigen, abgeleitet von: Ethylamin, Diethylamin, Dicyclohexylamin, Triethylamin, Butylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin, Benzylamin, Phenylbenzylamin, Cholin, Meglumin und Tromethamin sowie Aminosäuren, wie Lysin und Arginin. Ein Beispiel eines üblichen quaternären Ammoniumions ist $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

[0128] Falls die Verbindung kationisch ist oder eine funktionelle Gruppe aufweist, die kationisch sein kann (z. B. -NH_2 kann -NH_3^+ sein), kann man ein Salz mit einem geeigneten Anion bilden. Beispiele geeigneter anorganischer Anionen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von den folgenden anorganischen Säuren: Salz-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Schwefel-, schwefelige, Salpeter-, salpetrige, Phosphor- und phosphorige Säure.

[0129] Beispiele geeigneter anorganischer Anionen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von den folgenden organischen Säuren: 2-Acetoxybenzoe-, Essig-, Ascorbin-, Asparagin-, Benzoe-, Kampfersulfon-, Zimt-, Zitronen-, Edetin-, Ethandisulfon Ethansulfon-, Fumar-, Glucohepton-, Glucon-, Glutamin-, Glykol-, Hydroxymalein-, Hydroxynaphthalincarbon-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Laurin-, Malein-, Milch-, Methansulfon-, Mucin-, Olein-, Oxal-, Palmitin-, Pamoin-, Pantothen-, Phenylessig-, Phenylsulfon-, Propion-, Brenntrauben-, Salicyl-, Stearin-, Bernstein-, Sulfanil-, Wein-, Toluolsulfon- und Valeriansäure. Beispiele geeigneter polymerer organischer Polymere schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf diejenigen, abgeleitet von den folgenden polymeren Säuren: Gerbsäure, Carboxymethylcellulose.

[0130] Es kann vorteilhaft oder wünschenswert sein, ein entsprechendes Solvat des Wirkstoffs herzustellen, zu reinigen und/oder zu handhaben. Der Ausdruck "Solvat" wird hier in seinem üblichen Sinne verwendet, um auf einen Komplex von gelöstem Stoff (z. B. Wirkverbindung, Salz der Wirkverbindung) und Lösungsmittel zu verweisen. Falls das Lösungsmittel Wasser ist, kann auf das Solvat einfach als ein Hydrat, z. B. ein Monohydrat, ein Dihydrat, ein Trihydrat usw. verwiesen werden.

[0131] Es kann vorteilhaft oder wünschenswert sein, den Wirkstoff in einer chemisch geschützten Form herzustellen, zu reinigen und/oder zu handhaben. Der Ausdruck "chemisch geschützte Form" wird hier in seinem üblichen chemischen Sinn verwendet und betrifft eine Verbindung, worin eine oder mehrere reaktive funktionelle Gruppen von unerwünschten chemischen Reaktionen unter spezifischen Bedingungen (z. B. pH, Temperatur, Strahlung, Lösungsmittel usw.) geschützt werden. In der Praxis werden wohlbekannte chemische Verfahren angewendet, um eine funktionelle Gruppe, die anderenfalls reaktiv wäre, unter spezifischen Bedingungen unreaktiv zu machen. In einer chemisch geschützten Form befinden sich eine oder mehrere reaktive funktionelle Gruppen in der Form einer geschützten oder Schutzgruppe (auch als maskierte oder Maskierungsgruppe oder als blockierte oder Blockierungsgruppe bekannt). Durch Schützen einer reaktiven funktionellen Gruppe können Reaktionen, die andere ungeschützte reaktive funktionelle Gruppen einschließen, durchgeführt werden, ohne die geschützte Gruppe zu beeinflussen. Die Schutzgruppe kann entfernt werden, üblicherweise in einem nachfolgenden Schritt, ohne den Rest des Moleküls wesentlich zu beeinflussen. Siehe z. B. Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green und P. Wuts, 3. Auflage; John Wiley and Sons, 1999).

[0132] Eine hohe Zahl solcher "Schutz"- , "Blockierungs"- oder "Maskierungs"-Verfahren werden weit verwendet und sind in der organischen Synthese wohl bekannt. Zum Beispiel kann eine Verbindung, die zwei nicht äquivalente reaktive funktionelle Gruppen aufweist, die beide unter bestimmten Bedingungen reaktiv wären, derivatisiert werden, um eine der funktionellen Gruppen zu "schützen", und deshalb unter den spezifischen Bedingungen unreaktiv zu machen; so geschützt kann die Verbindung als Reaktant verwendet werden, der effektiv nur eine reaktive funktionelle Gruppe aufweist. Nachdem die gewünschte Reaktion (die die andere funktionelle Gruppe einschließt) abgeschlossen ist, kann die geschützte Gruppe "entschützt" werden, um sie wieder in ihre ursprüngliche Funktionalität zurückzubringen.

[0133] Zum Beispiel kann eine Hydroxygruppe als Ether (-OR) oder Ester (-OC(=O)R) geschützt werden, z. B. als t-Butylether; Benzyl-, Benzhydryl-(Diphenylmethyl-) oder Trityl-(Triphenylmethyl-)ether; Trimethylsilyl- oder t-Butyldimethylsilylether; oder Acetylesther (-OC(=O)CH₃, -OAc).

[0134] Zum Beispiel kann eine Aldehyd- oder Ketongruppe als Acetal (R-CH(OR)₂) bzw. Ketal (R₂C(OR)₂) geschützt werden, worin die Carbonylgruppe (>C=O) in einen Diether (>C(OR)₂) umgewandelt wird, durch Reaktion mit z. B. einem primären Alkohol. Die Aldehyd- oder Ketongruppe wird vollständig regeneriert durch Hydrolyse unter Verwendung eines großen Überschusses von Wasser in Gegenwart von Säure.

[0135] Zum Beispiel kann eine Amingruppe geschützt werden zum Beispiel als Amid (-NRCO-R) oder Urethan (-NRCO-OR), z. B. als Methylamid (-NHCO-CH₃); Benzyloxyamid (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); als t-Butoxyamid ((-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc; 2-Biphenyl-2-propoxyamid (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), als 9-Fluorenylmethoxyamid (-NH-Fmoc), als 6-Nitroveratryloxyamid (-NH-Nvoc), als 2-Trimethylsilylethoxyamid (-NH-Teoc), als 2,2,2-Trichlorethoxyamid (-NH-Troc), als Allyloxyamid (-NH-Alloc), als 2-(Phenylsulfonyl)ethoxyamid (-NH-Psec); oder in geeigneten Fällen (z. B. cyclischen Aminen) als Nitroxidradikal (>N-O·).

[0136] Zum Beispiel kann eine Carbonsäuregruppe geschützt werden als Ester, z. B. als: C₁₋₇-Alkylester (z. B. ein Methylester, ein t-Butylester); ein C₁₋₇-Halogenalkylester (z. B. ein C₁₋₇-Trihalogenalkylester); ein Tri-C₁₋₇-alkylsilyl-C₁₋₁₇-alkylester; oder ein C₅₋₂₀-Aryl-C₁₋₇-alkylester (z. B. ein Benzylester; ein Nitrobenzylester); oder ein Amid, z. B. Methylamid.

[0137] Zum Beispiel kann eine Thiolgruppe geschützt werden als Thioether (-SR), z. B. als: Benzylthioether; Acetamidomethylether (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

[0138] Es kann vorteilhaft oder wünschenswert sein, den Wirkstoff in Form eines Prodrugs herzustellen, zu reinigen und/oder zu handhaben. Der Ausdruck "Prodrug", wie hier verwendet, betrifft eine Verbindung, die, wenn metabolisiert (z. B. in vivo) die gewünschte Wirkverbindung ergibt. Typischerweise ist das Prodrug inaktiv oder weniger aktiv als der Wirkstoff, aber kann vorteilhaftes Handhaben, Verabreichen oder metabolische Eigenschaften bereitstellen.

[0139] Zum Beispiel sind manche Prodrugs Ester des Wirkstoffs (z. B. ein physiologisch annehmbarer, metabolisch labiler Ester). Während des Metabolismus wird die Estergruppe (-C(=O)OR) abgespalten zum Erhalt des aktiven Arzneimittels. Solche Ester können durch Verestern gebildet werden, z. B. von einer der Carbonsäuregruppen (-C(=O)OH) in der Stammverbindung mit, wo angemessen, vorherigem Schützen von anderen reaktiven Gruppen, die in der Stammverbindung vorhanden sind, gefolgt durch Entschützen, falls erforderlich.

[0140] Beispiele solcher metabolisch labiler Ester schließen diejenigen der Formel -C(=O)OR ein, worin R ist:

C₁₋₇-Alkyl

(z. B. -Me, -Et, -nPr, -iPr, -NBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C₁₋₇-Aminoalkyl

(z. B. Aminoethyl; 2-(N,N-Diethylamino)ethyl;

2-(4-Morpholino)ethyl);

und Acyloxy-C₁₋₇-alkyl (z. B. Acyloxymethyl);

Acyloxyethyl;

Pivaloyloxymethyl;

Acetoxymethyl;

1-Acetoxyethyl;

1-(1-Methoxy-1-methyl)ethyl-carbonyloxyethyl;

1-(Benzoyloxy)ethyl; Isopropoxy-carbonyloxymethyl;

1-Isopropoxy-carbonyloxyethyl; Cyclohexyl-carbonyloxymethyl;

1-Cyclohexyl-carbonyloxyethyl;
 Cyclohexyloxy-carbonyloxymethyl;
 1-Cyclohexyloxy-carbonyloxyethyl;
 (4-Tetrahydropyranyloxy)carbonyloxymethyl;
 1-(4-Tetrahydropyranyloxy)carbonyloxyethyl;
 (4-Tetrahydropyranyl)carbonyloxymethyl; und
 1-(4-Tetrahydropyranyl)carbonyloxyethyl).

[0141] Ebenfalls werden manche Prodrugs enzymatisch aktiviert zum Erhalt der Wirkverbindung oder einer Verbindung, die nach weiterer chemischer Reaktion die Wirkung ergibt (z. B. wie in ADEPT, GDEPT, LIDEPT usw.). Zum Beispiel kann das Prodrug ein Zuckerderivat oder anderes Glycosidkonjugat sein, oder kann ein Aminosäureesterderivat sein.

Acronyme

[0142] Zur Erleichterung werden manche chemische Anteile durch wohlbekannte Abkürzungen dargestellt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Methyl (Me), Ethyl (Et), n-Propyl (nPr), Isopropyl (iPr), n-Butyl (nBu), sek-Butyl (sBu), Isobutyl (iBu), tert-Butyl (tBu), n-Hexyl (nHex), Cyclohexyl (cHex), Phenylk (Ph), Biphenyl (biPh), Benzyl (Bn), Naphthyl (naph), Methoxy (MeO), Ethoxy (EtO), Benzoyl (Bz) und Acetyl (Ac).

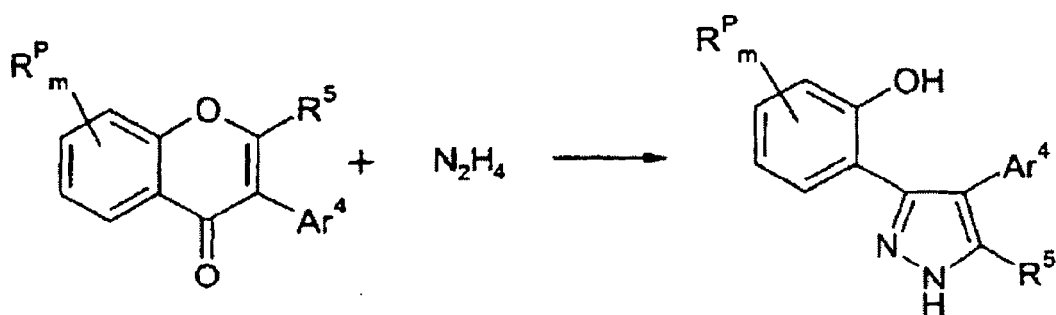
[0143] Zur Vereinfachung werden manche chemische Verbindungen dargestellt unter Verwendung wohlbekannter Abkürzungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), Isopropanol (i-PrOH), Methylethylketon (MEK), Ether oder Diethylether (Et₂O), Essigsäure (AcOH), Dichlormethan (Methylenchlorid, DCM), Acetonitril (ACN), Trifluoressigsäure (TFA), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF) und Dimethylsulfoxid (DMSO).

Allgemeine Synthese

[0144] Die 3,4-Diarylpyrazole der vorliegenden Erfindung können z. B. hergestellt werden durch die hier beschriebenen Verfahren oder durch Anpassen dieser oder anderer wohlbekannten Verfahren auf wohlbekannte Arten.

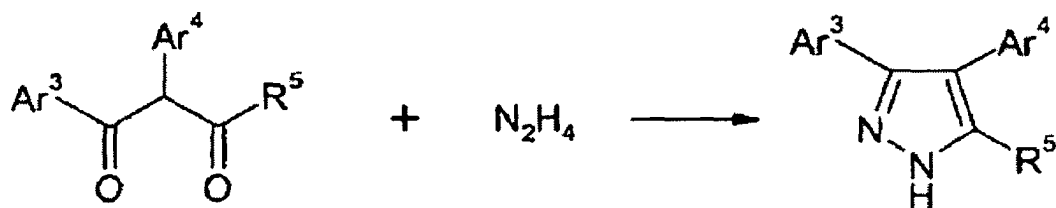
[0145] In einem Verfahren werden Isoflavone mit Hydrazin umgesetzt zum Erhalt des entsprechenden Pyrazols, z. B. wie in folgendem Schema veranschaulicht. Siehe z. B. Bass, 1976; Nakano et al., 1979; Baker et al., 1953; und Khilya et al., 1994.

Schema 1:



[0146] Allgemeiner können 3,4-Diarylpyrazole hergestellt werden durch Umsetzen einer geeignet substituierten Dicarbonylverbindung mit Hydrazin, z. B. wie veranschaulicht in folgendem Schema. Siehe z. B. Terrett et al., 1996 und Leigh et al., 1979.

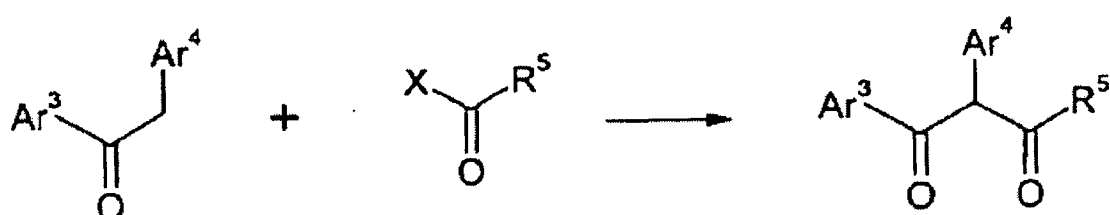
Schema 2:



[0147] Die benötigten Dicarbonylverbindungen können erhalten werden durch verschiedene Synthesansätze einschließlich den folgenden.

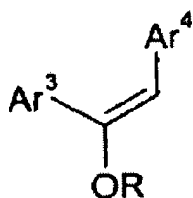
[0148] In einem Verfahren wird die Dicarbonylverbindung hergestellt durch Acylierung eines Arylbenzylketons, z. B. wie veranschaulicht in folgendem Schema. Siehe z. B. Berk et al., 1988, und Le et al., 1997.

Schema 3:



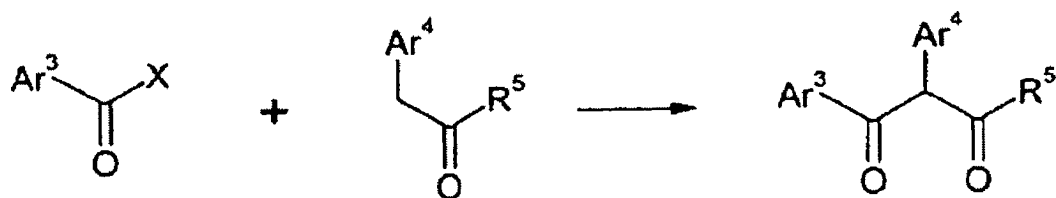
[0149] Beispiele des Acylierungsmittels, R^5COX , schließen Ester, Säurechloride, Anhydride und dergleichen ein, und Reaktionen können katalysiert werden z. B. durch Basen, wie Metallalkoxide, oder durch vorhergehende Bildung eines Enolatanions, unter Verwendung von z. B. Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur. Alternativ kann das Acylierungsmittel Formamid oder ein ortho-Formiat sein, verwendet in der Gegenwart eines Lewisäure-Katalysators, wie BF_3 .

[0150] Das Arylbenzylketon, $\text{Ar}^3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ar}^4$, kann ersetzt werden durch verwandte Substrate, wie Enolether, nachstehend gezeigt, worin R z. B. Alkyl, Trialkylsilyl und dergleichen ist.



[0151] In einem anderen Verfahren wird die Dicarbonylverbindung, hergestellt durch Acylierung eines Alkylbenzylketons, z. B. wie veranschaulicht in folgendem Schema. Siehe z. B. Berk et al., 1988.

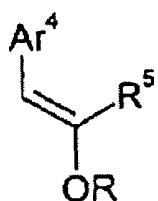
Schema 4:



[0152] Wieder schließen Beispiele des Acylierungsmittels, R^5COX , Ester, Säurechloride, Anhydride und dergleichen ein, und Reaktionen können durch z. B. katalysiert werden durch Basen, wie Metallalkoxide, oder durch vorhergehende Bildung eines Enolatanions, unter Verwendung von z. B. Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur. Alternativ kann das Acylierungsmittel ein Formamid oder ein ortho-Formiat sein, verwendet in der Gegenwart eines Lewisäure-Katalysators, wie BF_3 .

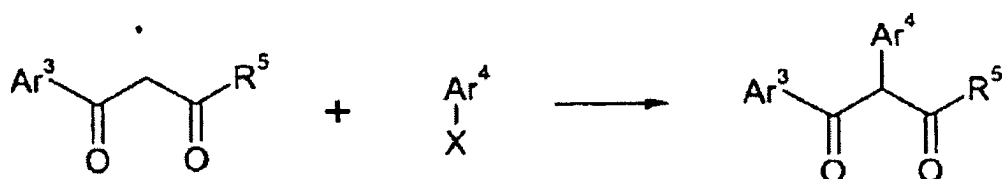
[0153] Wieder kann das Alkylbenzylketon, $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ar}^4$, ersetzt werden durch verwandte Substrate, wie

Enolether, nachstehend gezeigt, worin R z. B. Alkyl, Trialkylsilyl und dergleichen ist.



[0154] In einem anderen Verfahren wird die Dicarbonylverbindung hergestellt durch Arylierung einer 1,3-Dicarbonylverbindung, z. B. wie veranschaulicht in folgendem Schema. Siehe z. B.

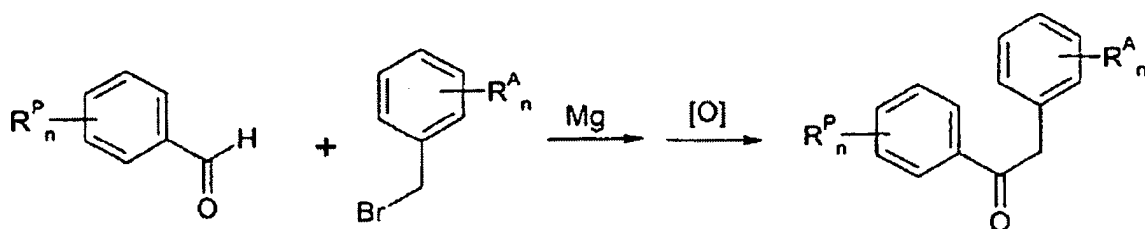
Schema 5:



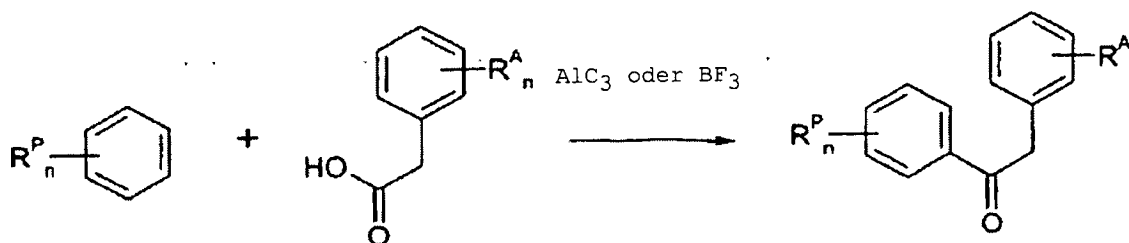
[0155] In vorteilhaften Fällen können Anionen, abgeleitet von 1,3-Diketonen, direkt durch Reaktion mit einer halogenaromatischen Verbindung, Ar_2X , worin X z. B. F, Cl oder Br ist, aryliert werden. Dieses Verfahren ist besonders nützlich, wenn der aromatische Ring Ar^4 eine Elektronenmangelgruppe ist, wie z. B. in Gruppen wie 4-Nitrophenyl- und Heteroarylgruppen, wie 4-Pyridyl und 2-Pyrimidinyl.

[0156] Die erforderlichen Benzylarylketone können erhalten werden durch verschiedene Syntheseansätze, einschließlich z. B. denjenigen, veranschaulicht in den folgenden Schemata. Siehe z. B. Berk t al., 1988; Hajipour et al., 1998; Anderson et al., 1997; Farkas et al., 2000; Wahala et al., 1991; Knchel et al., 1988; und Zhu et al., 1991.

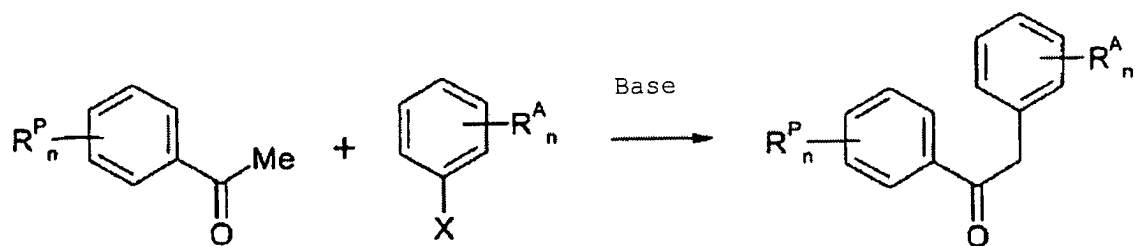
Schema 6:



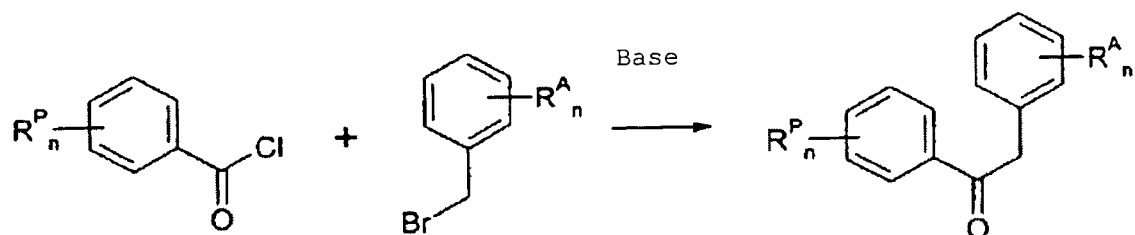
Schema 7:



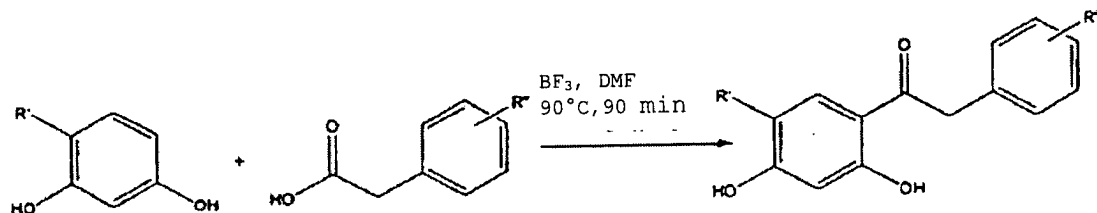
Schema 8:



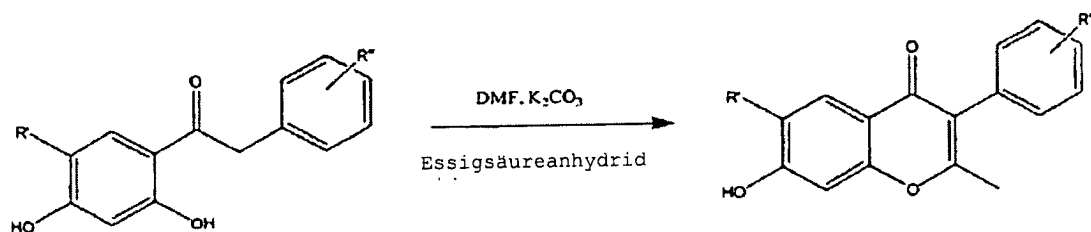
Schema 9:



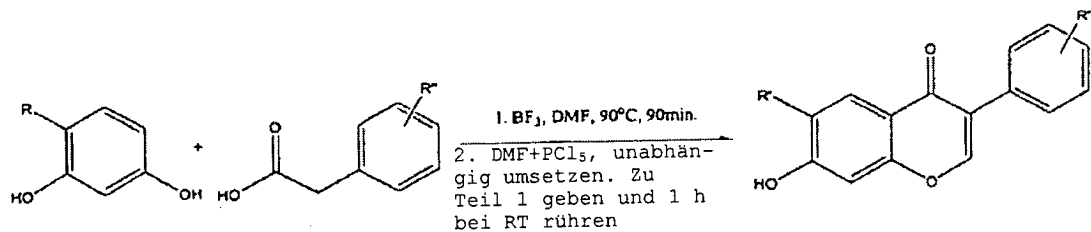
Schema 10: Allgemeine Synthese von Dihydroxyphenylketonen



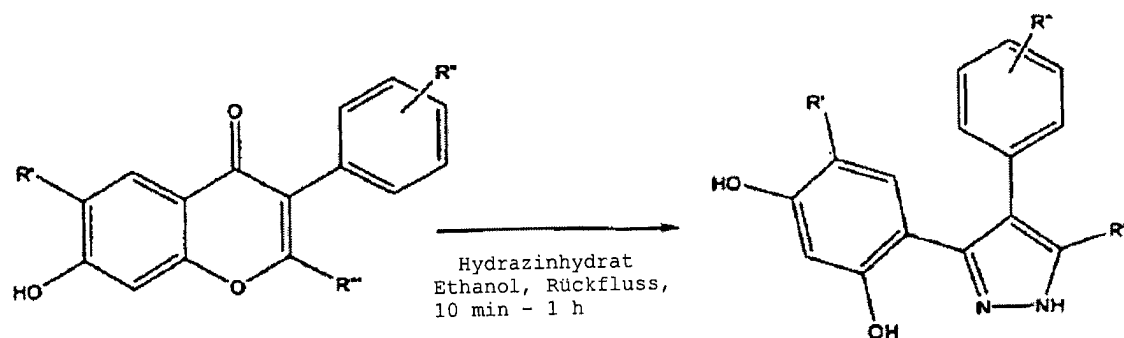
Schema 11: Allgemeine Synthese von 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-onen



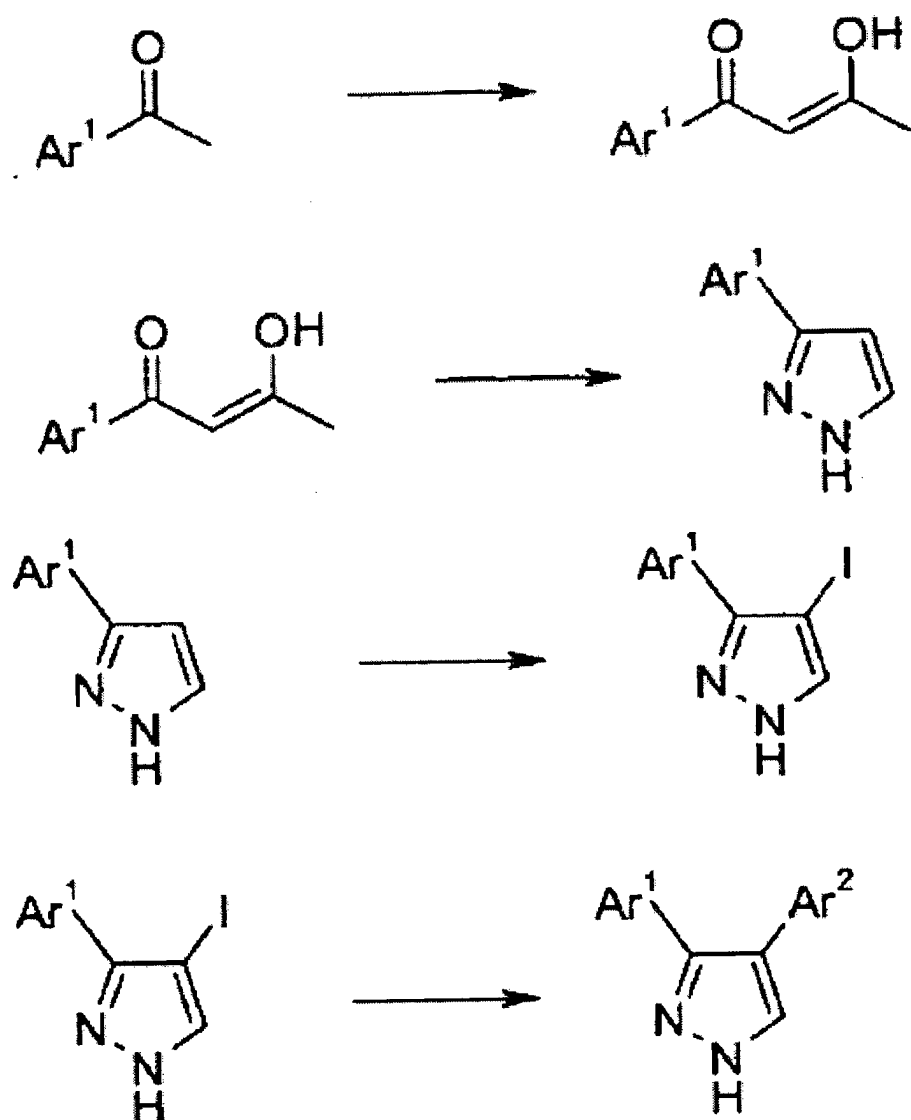
Schema 12: Eintopfsynthese von Isoflavonen



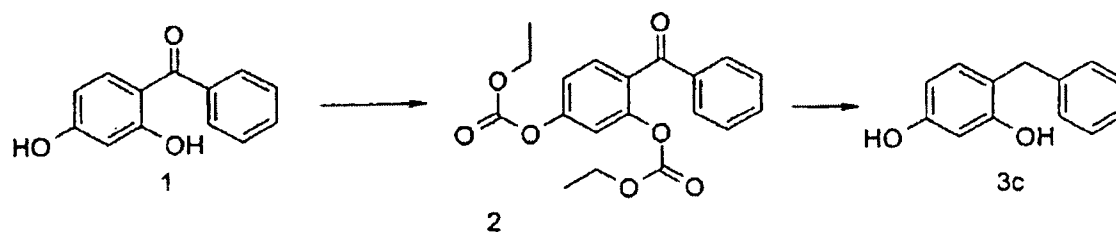
Schema 13: Pyrazolsynthese



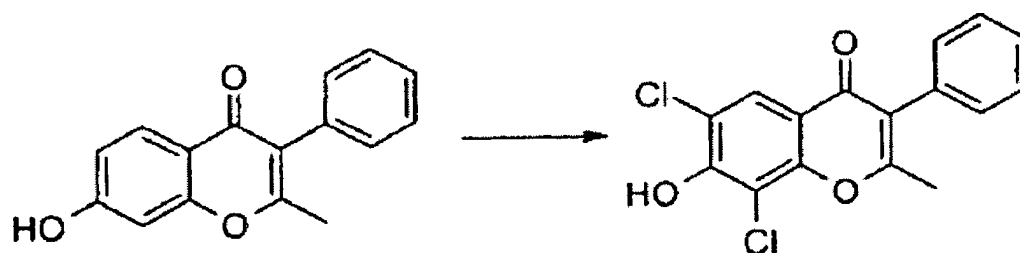
Schema 14: Synthese von Nicht-Resorcinolen



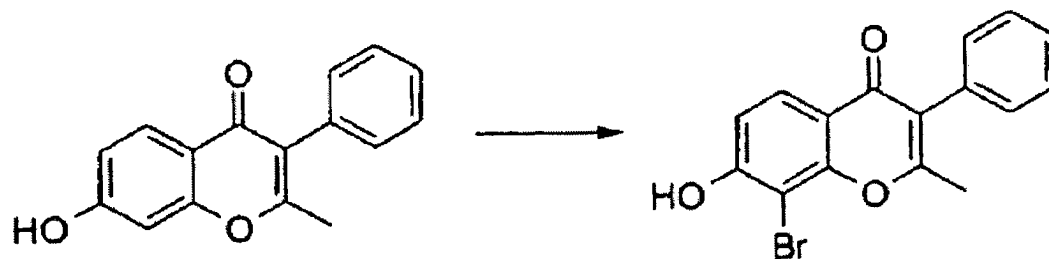
Schema 15: Synthese von Benzylzwischenprodukt; dann Chemie wie für "Synthese von Resorcinolen", oben



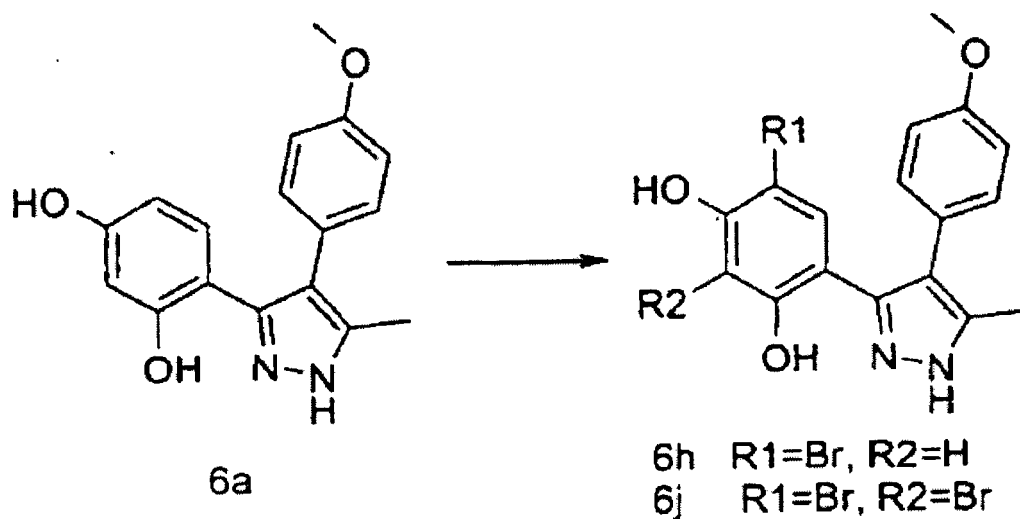
Schema 16: Synthese von Dichloro



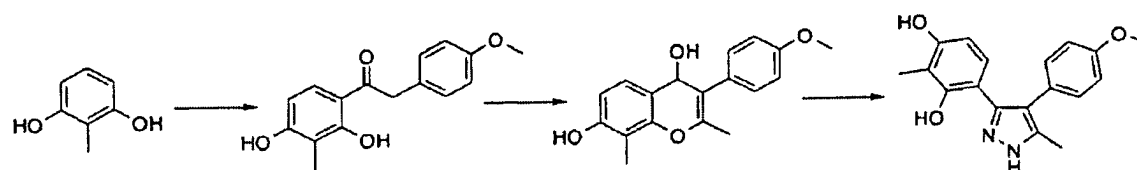
Schema 17: Synthese von Bromflavon



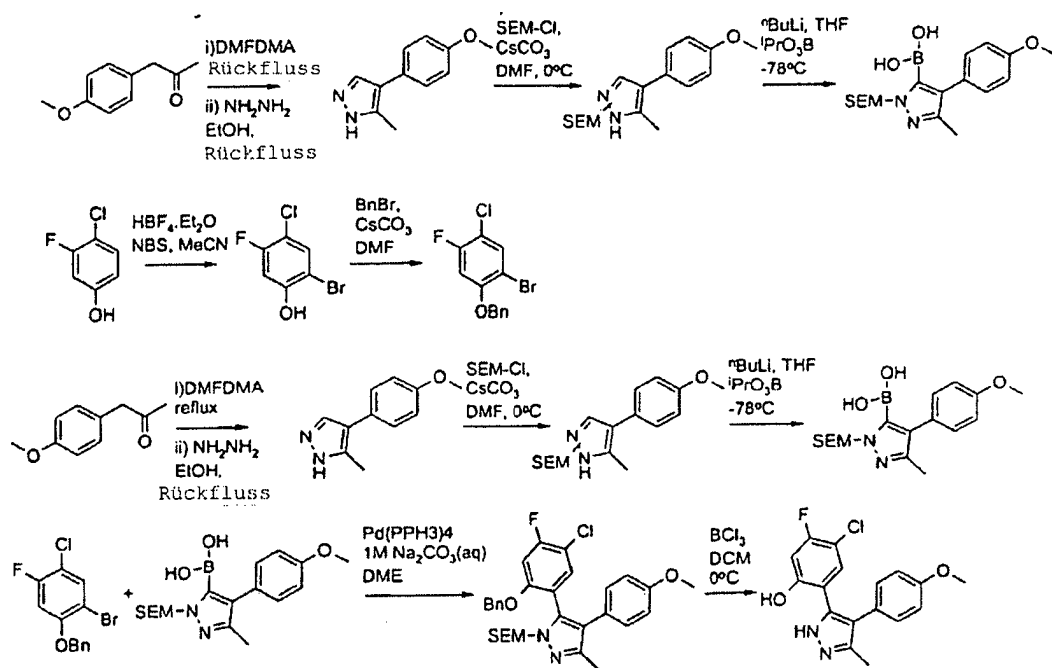
Schema 18: Synthese von Bromresorcinolen



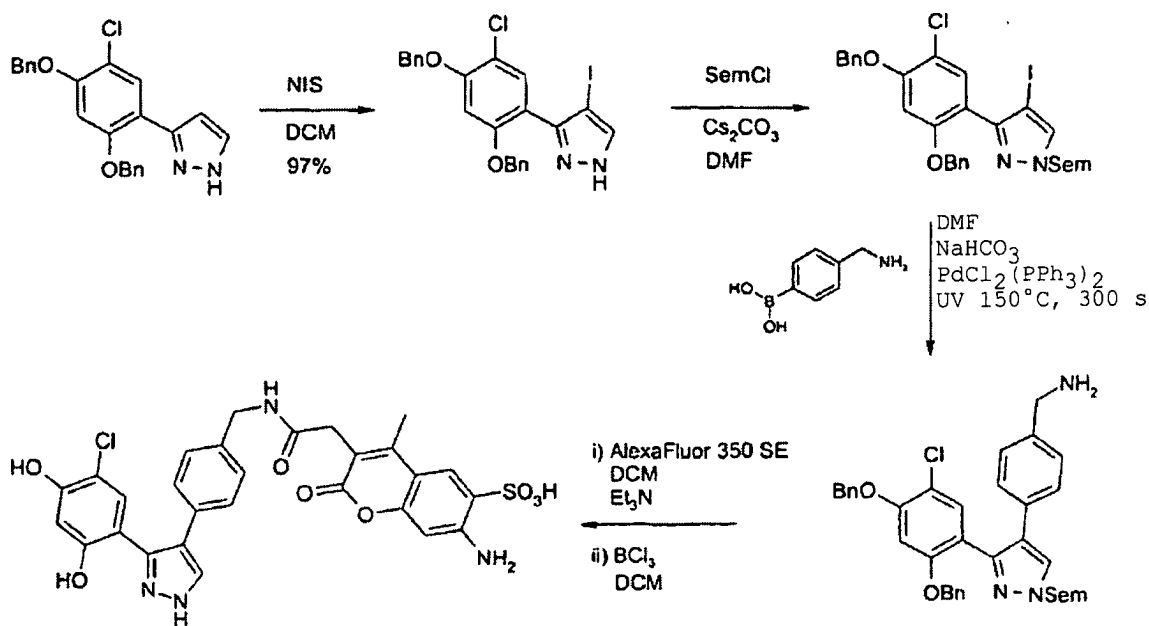
Schema 19: Synthese von 2-Methylresorcinol



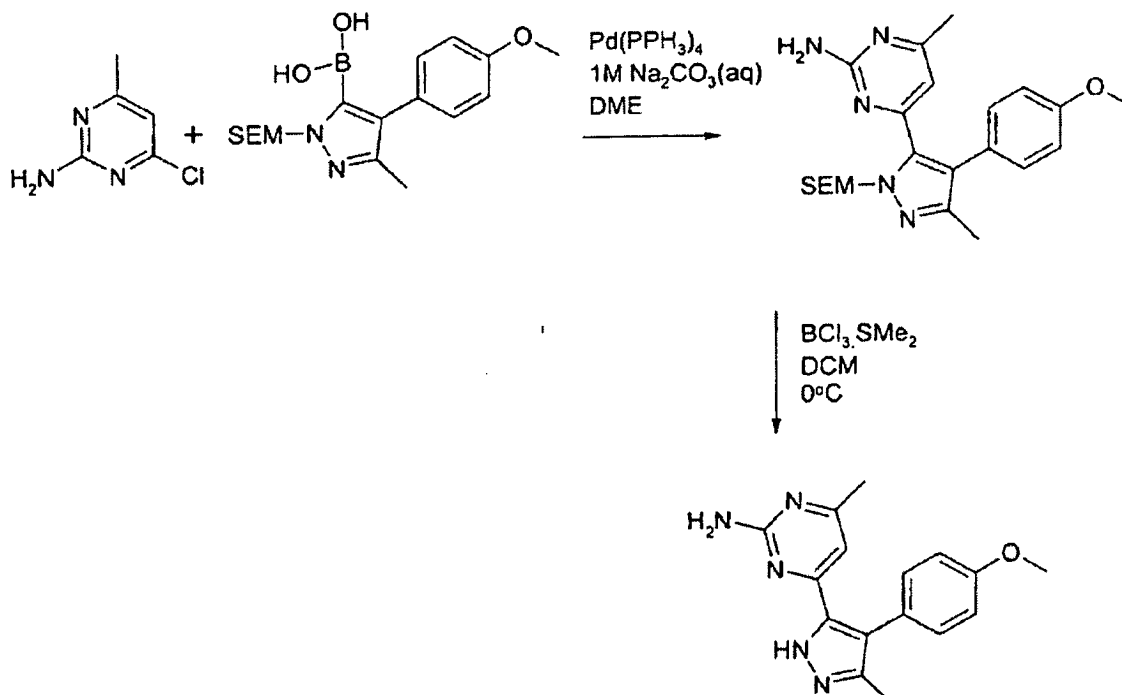
Schema 20: Synthese von 4'-Fluor-2'-Phenol



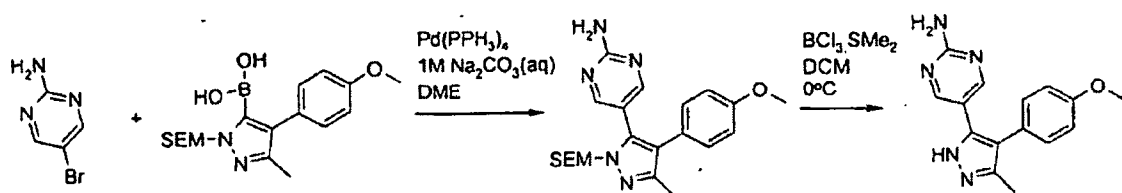
Schema 21: Synthese von Fluoreszenzproben



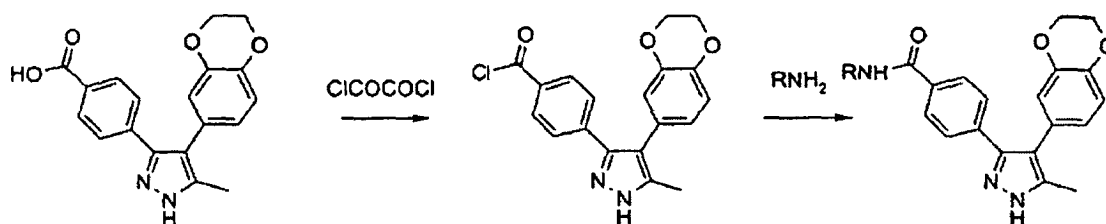
Schema 22: Synthese von Methylaminopyrimidin



Schema 23: Synthese von Aminopyrimidin



Schema 24:



Beispiel 149

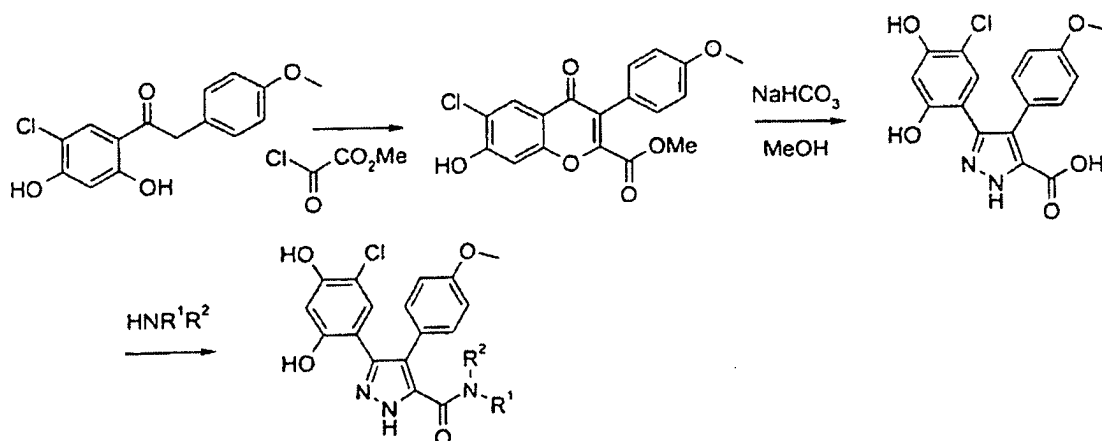
Allgemeines Verfahren zur Herstellung der entsprechenden Acetylchloride

[0157] Die Säure (z. B. Beispiel 149) (ca. 5 mg) wurde in trockener THF (2 ml) gelöst; Oxalylchlorid (2 mol-Äquiv.) wurde zugegeben und gefolgt von einem Tropfen DMF. Die Lösung wurde 1 Stunde bei RT gerührt und war dann fertig zur Verwendung.

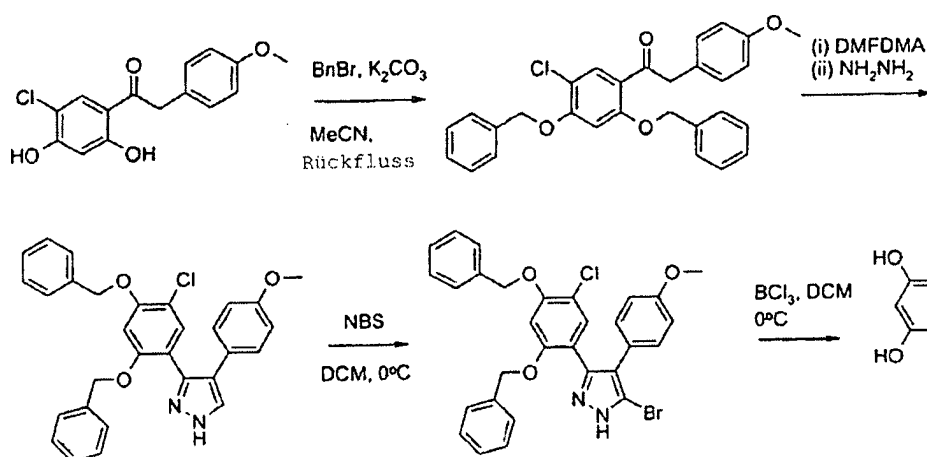
Allgemeines Verfahren zur Herstellung der entsprechenden Acetamide

[0158] Zur Lösung des Säurechlorids in THF wurden konz. NH_3 (1/2 ml) oder die entsprechenden Amine (1,5 mol-Äquiv.), Triethylamin (1,5 mol-Äquiv.) und wenige Kristalle DMAP gegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Sie wurde dann mit Wasser (3 ml) verdünnt und mit EtOAc (3×3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde ein Öl erhalten, das dann durch Chromatographie gereinigt wurde; Fluktion mit EtOAc:MeOH (7:1).

Schema 25: Synthese von 5-Positionsanaloga



Schema 26:



Verwendungen

[0159] Die vorliegende Erfindung stellt Wirkstoffe bereit, insbesondere aktive 3,4-Diarylpyrazole, wie hier beschrieben, die HSP90 inhibieren können.

[0160] Die Verwendung von Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, schließt Verfahren zur Inhibierung von HSP90, in vitro oder in vivo, ein, das das Kontaktieren einer Zelle mit einer wirksamen Menge eines Wirkstoffs, wie hier beschrieben, umfasst. In einer Ausführungsform wird das Verfahren in vitro ausgeführt. In einer Ausführungsform wird das Verfahren in vivo ausgeführt.

[0161] Der Ausdruck "Inhibierung von HSP90", wie hier verwendet, schließt ein: Inhibieren der HSP90-Aktivität; Inhibieren der Bildung von HSP90-Komplexen; Inhibieren der Aktivität von HSP90-Komplexen; Inhibieren der Fähigkeit von HSP90, auf ein Klientenprotein einzuwirken; Inhibieren der Fähigkeit von HSP90, als Chaperon auf ein Klientenprotein einzuwirken; Inhibieren der Fähigkeit von HSP90, Konformationsänderung (z. B. Faltung) eines Klientenproteins zu erleichtern.

[0162] Zum Beispiel involviert ein Modus der HSP90-Inhibierung Verbindungen, die (z. B. kompetitiv) an eine HSP90 ATP-Bindungsstelle binden. Ein anderer Modus involviert Verbindungen, die stattdessen, oder zusätzlich, anderswo binden an das HSP90-Molekül, ein Klientenprotein, ein Co-Chaperon oder eine Kombination davon.

[0163] Der Ausdruck "wirken", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen, die HSP90 inhibieren können, und schließt spezifisch sowohl Verbindungen mit intrinsischer Aktivität (Arzneimittel) sowie Prodrugs von solchen Verbindungen ein, wobei die Prodrugs selbst eine geringe oder keine intrinsische Aktivität zeigen.

[0164] Ein Fachmann mit üblichem Fachwissen kann vollständig bestimmen, ob oder nicht eine Kandidaten-

Verbindung die HSP90-Aktivität inhibiert. Zum Beispiel werden Assays, die vorteilhaft verwendet werden können, um die HSP90-Inhibierung, die durch eine bestimmte Verbindung verliehen wird, zu bestimmen, in den nachstehenden Beispielen beschrieben wird.

[0165] Wirkstoffe, die die Erfindung betrifft, inhibieren im Allgemeinen die ATPase-Aktivität von HSP90.

[0166] Verwendungen von Verbindungen, die die Erfindung betrifft, schließen auch Verfahren der Inhibierung der ATPase-Aktivität von HSP90 ein, in vitro oder in vivo, umfassend Kontaktieren einer Zelle mit einer wirksamen Menge eines Wirkstoffs, wie hier beschrieben. In einer Ausführungsform wird das Verfahren in vitro durchgeführt. In einer Ausführungsform wird das Verfahren in vivo ausgeführt.

[0167] Ein Fachmann mit üblichem Fachwissen kann vollständig bestimmen, ob oder ob nicht eine Kandidatenverbindung die ATPase-Aktivität von HSP90 inhibiert. Zum Beispiel werden Assays, die vorteilhaft verwendet werden können, um die durch eine bestimmte Verbindung gezeigte Inhibierung zu bestimmen, in den nachstehenden Beispielen beschrieben.

[0168] Die Verwendungen von Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, schließen auch Verfahren zur Inhibierung von HSP90 in einer Zelle ein, umfassend Kontaktieren der Zelle mit einer wirksamen Menge eines Wirkstoffs, vorzugsweise in der Form einer pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung. Solch ein Verfahren kann in vitro oder in vivo praktiziert werden.

[0169] Wirkstoffe, die die vorliegende Erfindung betrifft, haben die Fähigkeit (a) Zellproliferation zu inhibieren, (b) Zellzyklusprogression zu inhibieren; (c) Apoptose zu fördern; oder (d) eine Kombination einer oder mehrerer davon.

[0170] Somit schließen die Verwendungen der Verbindungen, die die vorliegende Erfindung betrifft, Verfahren zur (a) Inhibierung der Zellproliferation; (b) Inhibierung der Zellzyklusprogression; (c) Förderung der Apoptose; oder (d) eine Kombination von einer oder mehreren davon, in vitro oder in vivo, ein, umfassend Kontaktieren einer Zelle mit einer wirksamen Menge eines Wirkstoffs, wie hier beschrieben.

[0171] Wirkstoffe, die die vorliegende Erfindung betrifft, sind nützlich zur Behandlung eines durch HSP90 vermittelten Zustands.

[0172] Der Ausdruck "ein Zustand, vermittelt durch HSP90", wie hier verwendet, betrifft einen Zustand, worin HSP90 und/oder die Wirkung von HSP90 wichtig oder notwendig ist, z. B. zum Start, Fortschreiten, Expression usw. dieses Zustands. Beispiele der durch HSP90 vermittelten Zustände schließen ein, aber nicht beschränkt auf einen Zustand, charakterisiert durch HSP90-Wirkung auf ein Klientenprotein, das diesen Zustand aktiviert; ein Zustand, gekennzeichnet durch ein oder mehrere Klientenproteine, auf die HSP90 einwirkt; einen Zustand, angetrieben durch eines oder mehrere Proteine, wobei die Proteine HSP90 Klientenproteine sind, und die Proteine konnten den Zustand in der Abwesenheit der Wirkung (Chaperonisieren) durch HSP90 nicht verändern; ein Zustand, der durch ein oder mehrere Proteine geleitet wird, wobei die Proteine HSP90 Klientenproteine sind, und die Wirkung (z. B. Chaperonisieren) durch HSP90, um den Zustand zu leiten.

[0173] Beispiele solcher Zustände schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Krebs, immunsuppressive Anwendungen, wie Autoimmunerkrankung; Arthritis; Prionenkrankheit (z. B. Creutzfeld-Jacob-Krankheit (CJD), Variante CJD), andere Krankheiten, die mit Defekten in der Proteinfaltung und Aggregation verbunden sind (z. B. Alzheimer-Krankheit, Huntington-Krankheit).

[0174] Zum Beispiel sind viele Onkoproteine HSP90 Klientenproteine. In der Abwesenheit der chaperonisierenden Wirkung von HSP90 werden diese Proteine abgebaut, z. B. durch Ubiquitinabhängigen Proteasomabbau. Ähnlich ist das LCK-Protein, das für viele Autoimmunerkrankungen charakteristisch ist, auch ein HSP90-Klientenprotein. In der Abwesenheit der chaperonisierenden Wirkung von HSP90 werden LCK-Spiegel auch reduziert.

[0175] Somit stellt in einer Ausführungsform die vorliegende Erfindung Wirkstoffe bereit, die Antikrebsmittel sind. Der Ausdruck "Antikrebsmittel", wie hier verwendet, betrifft eine Verbindung, die einen Krebs behandelt (z. B. eine Verbindung, die nützlich ist zur Behandlung von Krebs). Die Antikrebstwirkung kann durch einen oder mehrere Mechanismen entstehen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Regulierung der Zellproliferation, die Inhibierung der Zellzyklusprogression, die Inhibierung von Angiogenese (die Bildung von neuen Blutgefäßen), die Inhibierung von Metastasen (das Ausbreiten eines Tumors aus seinem Ursprung), die Inhibie-

ung der Invasion (das Ausbreiten von Tumorzellen in benachbarte normale Strukturen) oder die Förderung der Apoptose (programmierter Zelltod).

[0176] Ein Fachmann mit üblichem Fachwissen kann vollständig bestimmen, ob oder ob nicht eine Kandidatenverbindung einen Krebszustand eines bestimmten Zelltypus behandelt. Zum Beispiel werden Assays, die vorteilhaft verwendet werden können, um die durch eine bestimmte Verbindung gezeigte Inhibierung zu bestimmen, in den nachstehenden Beispielen beschrieben.

[0177] Die vorliegende Erfindung stellt auch Wirkstoffe bereit, die antiproliferative Mittel sind. Der Ausdruck "antiproliferative Mittel", wie hier verwendet, betrifft eine Verbindung, die einen proliferativen Zustand behandelt (d. h. eine Verbindung, die nützlich ist zur Behandlung eines proliferativen Zustands).

[0178] Ein Fachmann mit üblichem Fachwissen kann vollständig bestimmen, ob oder ob nicht eine Kandidatenverbindung einen proliferativen Zustand eines bestimmten Zelltypus behandelt. Zum Beispiel werden Assays, die vorteilhaft verwendet werden können, um die durch eine bestimmte Verbindung gezeigte Inhibierung zu bestimmen, in den nachstehenden Beispielen beschrieben.

[0179] Die Ausdrücke "Zellproliferation", "proliferativer Zustand", "proliferative Störung" und "proliferative Erkrankung" werden hier austauschbar verwendet und betreffen eine unerwünschte oder unkontrollierte zelluläre Proliferation exzessiver oder abnormer Zellen, die unerwünscht ist, wie neoplastisches oder hyperplastisches Wachstum, ob in vitro oder in vivo.

[0180] Beispiele proliferativer Zustände schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf benigne, prä maligne und maligne zelluläre Proliferation, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Neoplasmen und Tumore (z. B. Histocytom, Gliom, Astrocyom, Osteom), Krebse (z. B. Lungenkrebs, kleinzelliger Lungenkrebs, gastrointestinaler Krebs, Darmkrebs, Kolonkrebs, Brustkrebs, Eierstockkrebs, Prostatakrebs, Hodenkrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Gallenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Hirntumor, Sarkom, Osteosarkom, Kaposi-Sarkom, Melanom), Leukämien, Psoriasis, Knochenerkrankungen, fibroproliferative Störungen (z. B. von Bindegewebe) und Atherosklerose.

[0181] Jede Art von Zellen kann behandelt werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lunge, Gastrointestinal (einschließlich z. B. Darm, Kolon), Brust, Eierstock, Prostata, Leber (hepatisch), Niere (renal), Galle, Bauchspeicheldrüse, Hirn und Haut.

[0182] Die Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bereit, wobei das Verfahren umfasst: die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Wirkverbindung an ein Subjekt, das eine Behandlung benötigt, vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0183] Der Ausdruck "Behandlung", wie hier im Kontext der Behandlung eines Zustands verwendet, betrifft im Allgemeinen die Behandlung und Therapie, ob eines Menschen oder eines Tiers (d. h. in tiermedizinischen Anwendungen), worin manche gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird, z. B. die Inhibierung der Progression des Zustands und schließt eine Reduktion der Geschwindigkeit des Fortschreitens, ein Anhalten der Geschwindigkeit des Fortschreitens, die Abschwächung des Zustands und die Heilung des Zustands ein. Behandlung als prophylaktische Behandlung (z. B. Prophylaxe) ist auch eingeschlossen.

[0184] Der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge", wie hier verwendet, betrifft die Menge einer Wirkverbindung oder eines Materials, Zusammensetzung oder Dosierungsform, umfassend eine Wirkverbindung, die einen bestimmten gewünschten therapeutischen Effekt produzieren kann, entsprechend einem vernünftigen Nutzen/Risiko-Verhältnis.

[0185] Der Ausdruck "Behandlung" schließt Kombinationsbehandlungen und Therapien ein, worin zwei oder mehrere Behandlungen oder Therapien vereinigt werden, z. B. sequenziell oder gleichzeitig. Beispiele von Behandlungen und Therapien schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Chemotherapie (die Verabreichung von Wirkstoffen, einschließlich z. B. von Arzneimitteln, Antikörpern (z. B. als Immunotherapie)), Prodrugs (z. B. wie in photodynamischer Therapie, GDEPT, ADEPT, usw.), Operation, Strahlungstherapie und Gentherapie.

[0186] Die Erfindung stellt ferner Wirkstoffe zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen und/oder tierischen Körpers bereit, z. B. für die Behandlung eines durch HSP90 vermittelten Zustands, wie Krebs oder einen anderen Zustand, wie zuvor beschrieben.

[0187] Die Erfindung stellt ferner die Verwendung eines Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels bereit, z. B. zur Behandlung eines Zustands, vermittelt durch HSP90, wie Krebs oder ein anderer Zustand, wie oben beschrieben.

[0188] Wirkstoffe können auch als Zellkulturadditive verwendet werden zur Inhibierung von HSP90.

[0189] Wirkstoffe können auch verwendet werden, wie oben beschrieben, in Kombinationstherapien, d. h. zusammen mit anderen Mitteln, z. B. zytotoxischen Mitteln.

[0190] Wirkstoffe können auch verwendet werden als Teil eines in vitro-Assays, z. B. um zu bestimmen, ob ein Kandidatenwirt von einer Behandlung mit der betreffenden Verbindung profitieren kann.

[0191] Wirkstoffe können auch als Standard, z. B. in einem Assay, verwendet werden, um andere Wirkstoffe, andere HSP90-Inhibitoren, andere Antikrebsmittel usw. zu identifizieren.

Verabreichungswege

[0192] Der Wirkstoff oder pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Wirkstoff, kann einem Subjekt durch jeden üblichen Verabreichungsweg verabreicht werden, ob systemisch/peripher oder topisch (d. h. an der Stelle der gewünschten Wirkung).

[0193] Verabreichungswege schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf oral (z. B. durch Ingestion), bukkal, sublingual, transdermal (einschließlich z. B. durch ein Patch, Pflaster usw.); transmukosal (einschließlich z. B. durch ein Patch, Pflaster usw.); intranasal (z. B. durch Nasenspray); Okular (z. B. durch Augentropfen); pulmonal (z. B. durch Inhalation oder Insufflationsstherapie unter Verwendung von z. B. einem Aerosol, z. B. durch den Mund oder Nase); rektal (z. B. durch Suppositorium oder Einlauf); vaginal (z. B. durch Pessar); parenteral, z. B. durch Injektion, einschließlich subkutan, intradermal, intramuskulär, intravenös, intraarteriell, intrakardiell, intrathekal, intraspinal, intrakapsulär, subkapsulär, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subkutikulär, intraartikulär, subarachnoid und intrasternal; durch Implantat eines Dopots oder Reservoirs, z. B. subkutan oder intramuskulär.

Subjekt

[0194] Das Subjekt kann ein Prokaryot (z. B. Bakterium) oder ein Eukaryot (z. B. Protoctista, Pilze, Pflanzen, Tiere).

[0195] Das Subjekt kann ein Protoctista, eine Alge oder Protozoon sein.

[0196] Das Subjekt kann eine Pflanze, ein Angiosperm, ein Dicotyledon, ein Monocotyledon, ein Gymnosperm, eine Konifer, ein Ginkgo, ein Cycad, ein Farn, ein Schachtelhalm, ein Moosfarn, ein Lebermoos oder ein Moos sein.

[0197] Das Subjekt kann ein Tier sein.

[0198] Das Subjekt kann sein: ein Chordat, ein Invertebrat, ein Echinoderm (z. B. Seestern, Seeigel, Schlangensterne), ein Gliederfüßler, ein Annelid (Ringelwürmer) (z. B. Regenwürmer, Lugwürmer, Egel), Mollusk (Cephalopod (z. B. Tintenfische, Octopoden), Pelecypoden (z. B. Austern, Miesmuscheln, Muscheln), Gastropoden (z. B. Schnecken, Nacktschnecken), Fadenwurm (Rundwürmer), Platyhelminth (Flachwürmer) (z. B. Strudelwürmer, Flunken, Bandwürmer), Cnidaria (z. B. Qualle, Seeanemonen, Korallen) oder Porifera (z. B. Schwämme).

[0199] Das Subjekt kann ein Arthropod, ein Insekt (z. B. Käfer, Falter, Motte), ein Chilopoda (Hundertfüßler), ein Diplopoda (Tausendfüßler), ein Schalentier (z. B. Shrimps, Krabben, Hummer) oder ein spinnenartiges Tier (z. B. Spinne, Skorpion, Milbe) sein.

[0200] Das Subjekt kann ein Chordat, ein Wirbeltier, ein Säugetier, ein Vogel, ein Reptil (z. B. Schlangen, Eidechsen, Krokodile), eine Amphibie (z. B. Frösche, Kröten), ein knöcherner Fisch (z. B. Lachs, Goldbutt, Aal, Lungenfisch), ein knorpeliger Fisch (z. B. Haifisch, Rochen) oder ein kieferloser Fisch (z. B. Brügge, Schweinsfisch) sein.

[0201] Das Subjekt kann sein: ein Säugetier, ein Plazentasäugetier, ein Beuteltier (z. B., Känguru, Wombat), ein Monotrem (z. B. Schnabeltier), ein Nagetier (z. B. ein Meerschweinchen, ein Hamster, eine Ratte, eine Maus), Maus (z. B. eine Maus), ein Lagomorph (z. B. ein Kaninchen), Vogel (z. B. ein Vogel), eine Hunderart (z. B. ein Hund), eine Katzenart (z. B. eine Katze), eine Pferdeart (z. B. ein Pferd), eine Schweineart (z. B. ein Schwein), ein Schafart (z. B. ein Schaf), eine Rinderart (z. B. eine Kuh), ein Primat, eine Affenart (z. B. ein Affe oder ein Menschenaffe), ein Affe (z. B. ein Pinseläffchen, Pavian), ein Affe (z. B. ein Gorilla, Schimpanse, Orangutang, Gibbon) oder ein Mensch.

[0202] Ferner kann das Subjekt irgendeiner seiner Entwicklungsform sein, z. B. eine Spore, ein Samen, ein Ei, eine Larve, eine Puppe oder ein Fötus.

[0203] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Subjekt ein Mensch.

Formulierungen

[0204] Während man den Wirkstoff alleine verabreichen kann, ist es bevorzugt, ihn darzustellen als pharmazeutische Zusammensetzung (z. B. Formulierung) umfassen mindestens einen Wirkstoff, wie oben definiert, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Bindemitteln, Puffern, Hilfsstoffen, Stabilisatoren oder anderen Materialien, die dem Fachmann wohl bekannt sind, und gegebenenfalls anderen therapeutischen Mitteln.

[0205] Somit stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, wie oben definiert, und Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend Mischen mindestens eines Wirkstoffs, wie oben definiert, mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Bindemitteln, Puffern, Hilfsstoffen, Stabilisatoren oder anderen Materialien, wie hier beschrieben, bereit.

[0206] Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbar", wie hier verwendet, betrifft Verbindungen, Materialien, Zusammensetzungen und/oder Dosierungsformen, die im Bereich vernünftiger medizinischer Einschätzung geeignet sind zur Verwendung in Kontakt mit den Geweben eines Subjekts (z. B. Menschen), ohne exzessive Toxizität, Irritation, allergische Antwort oder andere Probleme oder Komplikationen, mit einem angemessenen Nutzen/Risikoverhältnis. Jeder Träger, Bindemittel usw. muss auch "annehmbar" in dem Sinne sein, dass er mit anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel ist.

[0207] Die Formulierungen können geeignet in Einheitsdosierungsformen dargestellt werden und können hergestellt werden durch jedes auf dem Gebiet der Pharmazie wohl bekannten Verfahren. Solche Verfahren schließen ein den Schritt des Vereinigens des Wirkstoffs mit dem Träger, der ein oder mehrere Hilfsstoffe ausmacht. Im Allgemeinen werden die Formulierungen hergestellt durch gleichmäßiges und inniges Vereinigen des Wirkstoffs mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beides, und dann, falls notwendig, Formen des Produkts.

[0208] Formulierungen können vorliegen in Form von Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Tabletten, Lutschpastillen, Granalien, Pulver, Kapseln, Cachets, Pillen, Ampullen, Suppositorien, Pessarien, Salben, Gelen, Pasten, Cremes, Sprays, Schäumen, Lotionen, Ölen, Bolus, Elektuarien oder Aerosolen.

[0209] Zur oralen Verabreichung geeignete Formulierungen (z. B. durch Nahrungsaufnahme) können dargestellt werden als diskrete Einheiten, wie Kapseln, Cachets oder Tabletten, die jeweils eine vorher bestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als Öl-in-Wasser-flüssige Emulsion oder Wasser-in-Öl-flüssige Emulsion; als Bolus, als Elektuarium oder als eine Paste.

[0210] Eine Tablette kann hergestellt werden durch Komprimieren oder Formen, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsstoff(en). Komprimierte Tabletten können hergestellt werden durch Komprimieren in einer geeigneten Maschine, des Wirkstoffs in einer frei fließenden Form, wie einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls vermischt mit einem Bindemittel (z. B. Povidon, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose), Gleitmittel, inerte Verdünner, Konservierungsmittel, Sprengmittel (z. B. Natriumstärkeglykolat, quervernetztes Povidon, quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose), Tensid oder Dispergiemittel. Geformte Tabletten können hergestellt werden durch Formen in einer geeigneten Maschine einer Mischung der pulverisierten Verbindung, angefeuchtet mit einem inerten flüssigen Verdünner. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder mit einer Teilungskerbe versehen sein und können derart formuliert werden, dass sie eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs darin bereitstellen unter Verwendung von z. B. Hydroxypropylmethylcellulose

in verschiedenen Anteilen zur Bereitstellung des gewünschten Freisetzungsprofils. Tabletten können gegebenenfalls bereitgestellt werden mit einer enterischen Beschichtung zur Bereitstellung einer Freisetzung in anderen Teilen des Darms als des Magens.

[0211] Formulierungen, die geeignet sind zur topischen Verabreichung (z. B. transdermal, intranasal, Okular, bukkal und sublingual) können formuliert werden als Salbe, Creme, Suspension, Lotion, Pulver, Lösung, Paste, Gel, Spray, Aerosol oder Öl. Alternativ kann eine Formulierung ein Patch oder ein Dressing umfassen wie eine Binde oder ein Pflaster, imprägniert mit Wirkstoffen und gegebenenfalls einem oder mehreren Hilfsstoff(en) oder Verdünner(n).

[0212] Formulierungen, geeignet zur topischen Verabreichung im Mund, schließen ein: Lutschtabletten, umfassend den Wirkstoff mit Geschmack, üblicherweise Saccharose und Akazin oder Tragacanth; Pastillen, umfassend den Wirkstoff in einer inerten Base, wie Gelatine und Glycerin, oder Saccharose und Akazin, und Mundwässer, umfassend den Wirkstoff in einem geeigneten flüssigen Träger.

[0213] Formulierungen, geeignet zur topischen Verabreichung an das Auge, schließen auch Augentropfen ein, worin der Wirkstoff in einem geeigneten Träger gelöst oder suspendiert ist, insbesondere in einem wässrigen Lösungsmittel für den Wirkstoff.

[0214] Formulierungen, geeignet zur nasalen Verabreichung, worin der Träger ein Feststoff ist, schließen ein grobes Pulver ein, mit einer Teilchengröße von z. B. im Bereich von ca. 20 bis ca. 500 µm, das verabreicht wird auf eine Weise, worin geschnupft wird, z. B. durch schnelle Inhalation durch die Nasenpassage aus einem Behälter mit dem Pulver, der nahe an die Nase gehalten wird. Geeignete Formulierungen, worin der Träger eine Flüssigkeit zur Verabreichung ist, wie z. B. Nasenspray, Nasentropfen oder durch Aerosol, Verabreichung durch Vernebler, schließen wässrige oder ölige Suspensionen des Wirkstoffs ein.

[0215] Formulierungen, geeignet zur topischen Verabreichung über die Haut schließen ein: Salben, Cremes und Emulsionen. Wenn als Salbe formuliert, kann der Wirkstoff gegebenenfalls verwendet werden mit entweder einer paraffinen oder mit Wasser mischbaren Salbenbase. Alternativ können die Wirkstoffe in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebase formuliert werden. Falls gewünscht, kann die wässrige Phase der Cremebase enthalten: z. B. mindestens ca. 30 Gew.-% eines mehrwertigen Alkohols, z. B. ein Alkohol mit zwei oder mehr Hydroxygruppen, wie Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannitol, Sorbitol, Glycerin und Polyethylenglykol und Mischungen davon. Die topischen Formulierungen können bevorzugt eine Verbindung einschließen, die die Absorption oder Penetration des Wirkstoffs durch die Haut oder andere betroffene Gebiete verstärkt. Beispiele solcher Hautpenetrationverstärker schließen Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga ein.

[0216] Wenn als topische Emulsion formuliert, kann die Ölphase gegebenenfalls lediglich einen Emulgator (manchmals als Emulgent bekannt) umfassen, oder sie kann eine Mischung von mindestens einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder sowohl einem Fett als auch einem Öl umfassen. Vorzugsweise ist ein hydrophiler Emulgator mit einem lipophilen Emulgator, der als Stabilisator wirkt, eingeschlossenⁿ. Es ist auch bevorzugt, sowohl ein Öl als auch ein Fett einzuschließen. Zusammen bilden der/die Emulgator(en) mit oder ohne Stabilisator(en) das sogenannte Emulgatorwachs, und das Wachs zusammen mit dem Öl und/oder Fett bilden die sogenannte Emulgatorsalbenbase, die die Öl-dispergierte Phase der Cremeformulierungen bildet.

[0217] Geeignete Emulgatoren und Emulgatorstabilisatoren schließen Tween 60, Span 80, Cetostearylalkohol, Myristylalkohol, Glycerylmonostearat und Natriumlaurylsulfat ein. Die Wahl geeigneter Öle oder Fette für die Formulierung basiert auf dem Ziel der gewünschten kosmetischen Eigenschaften, da die Löslichkeit der Wirkverbindung in den meisten Ölen, die üblicherweise in pharmazeutischen Emulsionsformulierungen verwendet werden, sehr gering sein kann. Somit sollte die Creme vorzugsweise eine nicht-fettiges, nicht-schmutzendes und waschbares Produkt mit geeigneter Konsistenz sein, um ein Auslaufen aus Tuben oder anderen Behältern zu verhindern. Geradkettige verzweigte mono- oder dibasische Alkylester, wie Diisoadipat, Isocetylstearat, Propylenglykoldiester von Kokosnussfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder eine Mischung von verzweigten Kettenestern, bekannt als Crodamol CAP können verwendet werden, wobei die letzten drei bevorzugte Ester sind. Diese können einzeln oder in Kombination, abhängig von den benötigten Eigenschaften verwendet werden. Alternativ können Lipide mit hohem Schmelzpunkt verwendet werden, wie weißes weiches Paraffin und/oder flüssiges Paraffin, oder andere Mineralöle.

[0218] Formulierungen, geeignet zur rektalen Verabreichung, können bereitgestellt werden als Suppositorien mit einer geeigneten Base, umfassend z. B. Kakaobutter oder ein Salicylat.

[0219] Formulierungen, geeignet zur Vaginalverabreichung, können bereitgestellt werden als Pessarien, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen, enthaltend zusätzlich zum Wirkstoff solche Träger, die im Gebiet als angemessen bekannt sind.

[0220] Formulierungen, geeignet zur parenteralen Verabreichung (z. B. durch Injektion, einschließlich kutaner, subkutaner, intramuskulärer, intravenöser und intradermaler) schließen wässrige und nicht-wässrige isotonische, pyrogenfreie, sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidanzien, Puffer, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Bakteriostate und gelöste Stoffe, die die Formulierungen isotonisch mit dem Blut des Empfängers machen, enthalten können; und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspendiermittel und Verdickungsmittel umfassen können, und Liposomen oder andere mikropartikuläre Systeme, die die Verbindung in Blutbestandteilen oder ein oder mehrere Organe erzielen. Beispiele geeigneter isotonischer Vehikel zur Verbindung in solchen Formulierungen schließen Natriumchlorid-Injektion, Ringer-Lösung oder Ringer-Lactat-Injektion ein. Typischerweise ist die Konzentration des Wirkstoffs in der Lösung ca. 1 ng/ml bis ca. 10 µg/ml, z. B. ca. 10 ng/ml bis ca. 1 µg/ml. Die Formulierungen können bereitgestellt werden in Einheitsdosierungen oder Mehrfachdosierungen in abgeschlossenen Behältern, z. B. Ampullen und Phiolen und können gelagert werden unter gefriergetrockneten (lyophilisierten) Bedingungen, die lediglich die Addition des sterilen flüssigen Trägers erfordern, z. B. Wasser für Injektionen, sofort vor der Verwendung. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können hergestellt werden aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten. Formulierungen können sein in Form von Liposomen oder anderen mikropartikulären Systemen, die derart ausgestaltet sind, dass sie die Wirkverbindung zu Blutbestandteilen oder einem oder mehreren Organ(en) bringen.

Dosierung

[0221] Es ist zu beachten, dass geeignete Dosierungen der Wirkverbindungen und Zusammensetzungen, die die Wirkverbindungen umfassen, sich von Patient zu Patient ändern können. Das Bestimmen der optimalen Dosierung wird üblicherweise das Abwägen des Spiegels des therapeutischen Nutzens gegen jedes Risiko oder schädlicher Nebenwirkungen der Behandlungen der vorliegenden Erfindung einschließen. Der ausgewählte Dosierungsspiegel wird abhängen von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Aktivität der entsprechenden Verbindung, den Verabreichungsweg, die Verabreichungszeit, die Ausscheidungsrate der Verbindung, die Dauer der Behandlung, andere Arzneimitteln, Verbindungen und/oder Materialien, verwendete Kombinationen und dem Alter, Geschlecht, Gewicht, Zustand, allgemeinem Gesundheitszustand und vorangehender medizinischer Krankengeschichte des Patienten. Die Menge an Verbindung und Verabreichungsweg wird letztendlich vom Ermessen des Arztes abhängen, obwohl im Allgemeinen die Dosierung derart sein wird, dass sie lokale Konzentrationen an der Wirkstelle bereitstellt, die den gewünschten Effekt erzielt.

[0222] Die Verabreichung in vivo kann durch die Behandlung geschehen in einer Dosis, kontinuierlich oder abschnittsweise. Verfahren zur Bestimmung der wirksamsten Mittel und Verabreichungsdosierung sind dem Fachmann wohl bekannt und werden mit der für die Therapie, dem Zweck der Therapie, der zu behandelnden Zielzelle und dem zu behandelnden Subjekt sich verändern. Einfache oder mehrfache Verabreichungen können durchgeführt werden, wobei Dosierungsniveau und Muster durch den behandelnden Arzt ausgewählt werden.

[0223] Im Allgemeinen ist eine geeignete Dosis des Wirkstoffs im Bereich von ca. 0,1 bis ca. 250 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Subjekts pro Tag. Wenn der Wirkstoff ein Salz, ein Ester, Prodrug oder dergleichen ist, wird die verabreichte Menge berechnet auf der Basis der Stammverbindung, und somit nimmt das tatsächliche, zu verwendende Gewicht proportional zu.

Kits

[0224] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft einen Kit, umfassend (a) den Wirkstoff, vorzugsweise bereitgestellt in einem geeigneten Behälter und/oder mit geeigneter Verpackung; und (b) Anweisungen zur Verwendung, z. B. schriftliche Instruktionen, wie der Wirkstoff zu verabreichen ist, usw.

[0225] Die schriftlichen Instruktionen können auch eine Liste von Indikationen beinhalten, für die der Wirkstoff eine geeignete Behandlung darstellt.

Beispiele

[0226] Die folgenden Beispiele werden lediglich bereitgestellt, um die vorliegende Erfindung zu veranschaulichen.

lichen, aber sie sollen nicht den Bereich der Erfindung, wie hier beschrieben, einschränken.

[0227] Manche Beispiele wurden von kommerziellen Quellen erworben. Massenspektroskopiedaten sind in obiger Tabelle für diese Beispiele angegeben.

Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen

[0228] Allgemeine Verfahren. Alle aus kommerziellen Quellen erhaltenen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Wasserfreie Lösungsmittel wurden von kommerziellen Quellen erhalten und ohne weiteres Trocknen verwendet. Flash-Chromatographie wurde durchgeführt mit Kieselgel 60, 0,015–0,040 mm (MERCK). Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 F₂₅₄-Aluminiumplatten (MERCK) durchgeführt. Erfindungsgemäße Verbindungen wurden durch LC/MS charakterisiert unter Verwendung einer Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm × 4,6 mm i.d., 5 µm Säule, Gradient A: MeOH, C: 0,1% Ameisensäure in H₂O [0 min 10% A 90% C, 0,5 min 10% A 90% C, 6,5 min 90% A 10% C, 10 min 90% A 10% C, 10,5 min 10% A 90% C, 12 min 10% A 90% C], Fließgeschwindigkeit 1 ml/min, Elektrosprayionisation, Scanning 20–850 m/z, UV λ: 254 nm oder eine HP1100-Maschine unter Verwendung eines Luna 3 µm, C18(2), 30 mm × 4,6 mm i.d. Säule von Phenomenex, Temperatur 22°C, unter Verwendung der folgenden Lösungsmittel: A – Wasser + 10 mmol Ammoniumacetat + 0,08% (V/V) Ameisensäure und B – Acetonitril + 0,08% (V/V) Ameisensäure, Fließrate 2 ml/min.

Gradient: Gesamtaufzeichnungszeit ist 3,75 min	Zeit (min)	% Lösungsmittel A	% Lösungsmittel B
	0	95	5
Detektion: UV-Detektion bei 230 nm, 254 nm und 270 nm	0,25	95	5
	2,50	5	95
	3,65	5	95
	3,75	95	5

Massenspektroskopie:

HP1100 MSD, Serie A Ionisation ist positive Elektrosprayionisation Molekulargewichtsbereich ist 120–1000

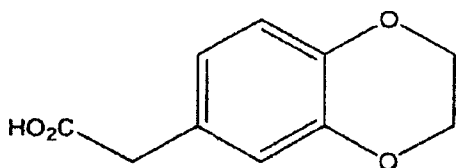
[0229] Kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR) wurde durchgeführt unter Verwendung eines 300 oder 400 MHz-Bruker und wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgezeichnet.

[0230] Mikrowellenexperimente wurden durchgeführt unter Verwendung einer CEM Discover Synthesis Unit oder Smith Personal Synthesizer. Diese Geräte stellen ein kontinuierliches fokussiertes Mikrowellenzuführungssystem bereit.

[0231] Für das CEM-System kann die Leistungsausgabe variiert werden von 0 bis 300 W. Reaktionen wurden durchgeführt in Glasgefäßen (ca. 10 ml), verschlossen mit einem Septum. Der Druck wurde mit einer Meßnadel, mit der das Septum durchstoßen wurde, und die Temperatur mit einer Infrarotsonde am Boden des Glasgefäßes aufgezeichnet. Alle Experimente wurden unter Rühren durchgeführt. Schmelzpunkte wurden mit einer Electrotherm-Apparatur bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Ausbeuten wurden nicht optimiert.

Beispiele

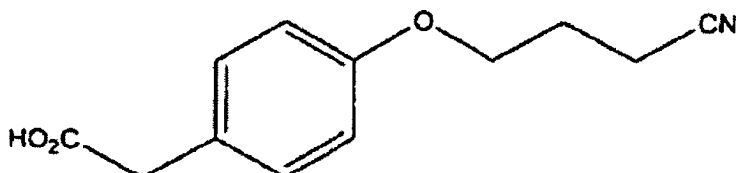
Herstellung von Phenylelessigsäuren bei Beispiele 49, 61, 62, 63, 68, 70, 71, 153–157



[0232] 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)essigsäure – 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (5,08 g, 30,2 mmol) und Kaliumcarbonat (12,5 g, 3,0 Äquiv) wurden gelöst in einer Mischung von Aceton (80 ml) und Wasser (80 ml) und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt, bevor 1,2-Dibromethan (3,4 ml, 1,3 Äquiv) zugegeben wurden. Die

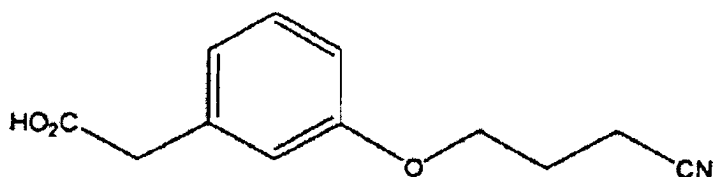
Mischung wurde dann 36 Stunden unter schnellem Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Aceton unter Vakuum entfernt und die neutralen Verbindungen mit Ether extrahiert (1 × 50 ml). Die wässrige Schicht wurde mit 3 M HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert (3 × 40 ml), wobei die letzte Extraktion durchgeführt wurde, nachdem die wässrige Schicht mit NaCl gesättigt wurde. Die EtOAc-Extrakte wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt zum Erhalt eines viskosen braunen Öls. Dies wurde in einer geringen Menge DCM gelöst und durch Säulenchromatographie gereinigt unter Verwendung einer 95/5 DCM/EtOH-Mischung als Elutionslösungsmittels. Die entsprechenden Fraktionen ergaben 2,8 g (48% Ausbeute) des Produkts als cremefarbiges Pulver.

δ_H (CDCl₃), 8,86 (1H, breit, CO₂H), 6,67 (3H, m, Ar-H), 4,16 (4H, s, O-CH₂CH₂-O), 3,45 (2H, s, CH₂CO₂H). LCMS t_R = 5,38, MS m/z 193,3 [M – H][–].



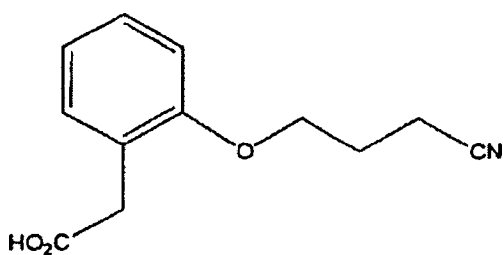
[0233] [4-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure – 4-Hydroxyphenylessigsäure (3,5 g, 23 mmol) und Kaliumhydroxid (3,9 g, 3,0 Äquiv) wurden in MeOH (100 ml) gelöst und 1 Stunde geruht, bevor 4-Brombutyronitril (10 g, 3 Äquiv) zugegeben wurden. Die Mischung wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt, bevor mehr KOH (3,7 g) in MeOH zugegeben wurden, und es wurde eine weitere Stunde zum Rückfluss erhitzt, vor dem Abkühlen. Die Mischung wurde in Wasser (100 ml) gegossen, mit EtOAc (2 × 20 ml) gewaschen, und unter Verwendung von 5 M HCl angesäuert. Der resultierende weiße Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat mit DCM (2 × 30 ml) extrahiert. Die DCM-Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, aber Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene verdampft, zum Erhalt von 3,78 g (75% Ausbeute) des reinen Produkts als weißes Pulver.

δ_H (CDCl₃), 7,24 (2H, d, Ar-H), 6,86 (2H, d, Ar-H), 4,11 (2H, t, OCH₂), 3,61 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,60 (2H, t, CH₂CN), 2,10 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). LCMS t_R = 5,54, MS m/z 218,2 [M – H][–], 220,3 [M + H]⁺.



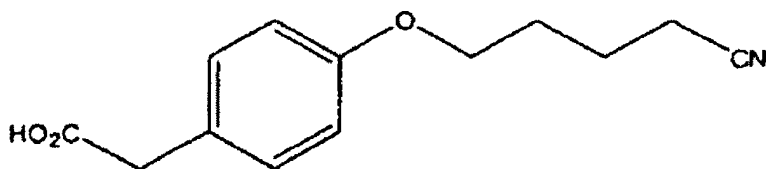
[0234] [3-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure – 3-Hydroxyphenylessigsäure (0,74 g, 4,9 mmol) und Kaliumhydroxid (0,76 g, 2,8 Äquiv) wurden in MeOH (30 ml) gelöst und 1 Stunde gerührt, bevor 4-Brombutyronitril (2,45 g, 3,4 Äquiv) zugegeben wurden. Die Mischung wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt, bevor mehr KOH (4 g) in MeOH zugegeben wurde, und es wurde eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt, bevor abgekühlt wurde. Die Mischung wurde in Wasser (100 ml) gegossen, mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert, unter Verwendung von 5 M HCl angesäuert und wieder extrahiert, diesmal mit DCM (2 × 30 ml). Die DCM-Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, unter Verwendung von Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene verdampft zum Erhalt von 0,65 g (61% Ausbeute) des Produkts als weißes Pulver, das keine weitere Reinigung erforderte.

δ_H (CDCl₃), 7,18 (1H, m, Ar-H), 6,76 (3H, m, Ar-H), 4,00 (2H, t, OCH₂), 3,55 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,51 (2H, t, CH₂CN), 2,06 (2H, m, CH₂CH₂CH₂).



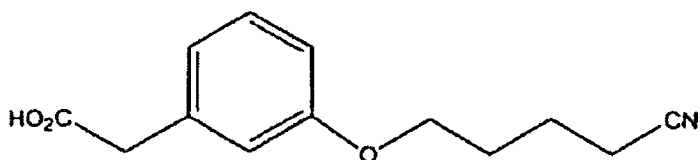
[0235] [2-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure – Das gleiche Verfahren wurde verwendet, außer dass 2-Hydroxyphenylessigsäure (2,48 g, 16,8 mmol) verwendet wurden. Die DCM-Extrakte ergaben 0,19 g (18%) des Produkts als leicht gelb gefärbtes Öl.

δ_H (CDCl₃), 7,18 (2H, m, Ar-H), 6,85 (2H, m, Ar-H), 4,03 (2H, t, OCH₂), 3,58 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,51 (2H, t, CH₂CN), 2,05 (2H, m, CH₂CH₂CH₂).



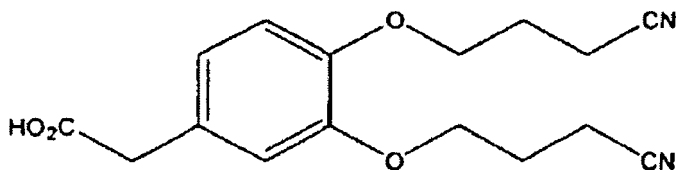
[0236] [4-(4-Cyanobutoxy)phenyl]essigsäure – Das gleiche Verfahren wie oben beschrieben wurde verwendet, ausser dass 4-Hydroxyphenylessigsäure (1,0 g, 6,6 mmol), Kaliumhydroxid (0,77 g, 2,1 Äquiv) und 5-Bromvaleronitril (3,0 ml, 3,8 Äquiv) verwendet wurden. Die DCM-Extrakte ergaben 1,18 g (77%) des Produkts als strahlend weißes kristallines Pulver.

δ_H (CDCl₃), 7,23 (2H, d, Ar-H), 6,86 (2H, d, Ar-H), 4,02 (2H, t, OCH₂), 3,61 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,47 (2H, t, CH₂CN), 1,94 (2H, m, CH₂CH₂CH₂) 1,78 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). LCMS t_R = 6,04, MS m/z 232,1 [M – H][–].



[0237] [3-(4-Cyanobutoxy)phenyl]essigsäure – Das gleiche Verfahren wie oben beschrieben wurde verwendet, ausser dass 3-Hydroxyphenylessigsäure (1,0 g, 6,6 mmol), Kaliumhydroxid (0,77 g, 2,1 Äquiv) und 5-Bromvaleronitril (0,79 ml, 1 Äquiv) verwendet wurden. Die DCM-Extrakte ergaben 0,98 g (63%) des Produkts als strahlend weißes kristallines Pulver.

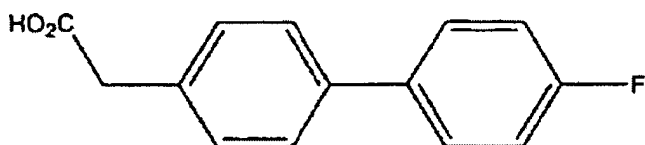
δ_H (CDCl₃), 7,17 (1H, m, Ar-H), 6,75 (3H, m, Ar-H), 3,93 (2H, t, OCH₂), 3,54 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,37 (2H, t, CH₂CN), 1,84 (4H, m, CH₂CH₂CH₂). LCMS t_R = 5,98, MS m/z 232,1 [M – H][–].



[0238] (3,4-Bis(3-cyanopropoxy)phenyl]essigsäure – 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure (2,4 g, 14 mmol) und Kaliumcarbonat (5,9 g, 3,3 Äquiv) wurden in einer 1:1-Aceton/Wasser-Lösungsmittelmischung gelöst und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt, bevor 4-Brombutyronitril (4,9 g, 2,3 Äquiv) zugegeben wurden und die Mischung wurde weitere 35 Stunden unter heftigem Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurden das Aceton durch Verdampfen unter Vakuum entfernt und mehr Wasser (20 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit Ether (2 × 20 ml) gewaschen unter Verwendung von 5 M HCl und mit EtOAc (2 × 25 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit festem NaCl gesättigt und wieder mit EtOAc (20 ml) extrahiert. Diese Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene verdampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie unter Verwendung einer Mischung von DCM:EtOH (95/5) als Elutionslösungsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen ergaben 2,35 g (54% Ausbeute) des Produkts als weißen kristallinen Feststoff.

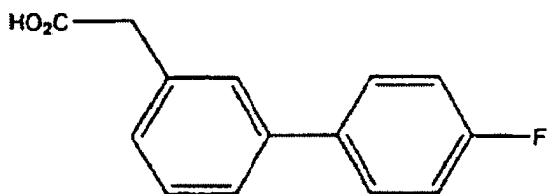
δ_H (CDCl₃), 6,78 (3H, s, Ar-H), 4,03 (4H, t, OCH₂), 3,51 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,54 (4H, t, CH₂CN), 2,11 (4H, m, CH₂CH₂CH₂).

LCMS t_R = 5,42, MS m/z 301,0 [MH][–].



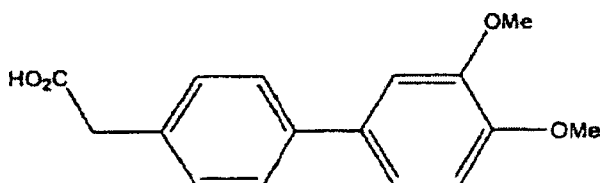
[0239] [4'-Fluorobiphenyl-4-yl]essigsäure (angepasst aus Gala, D., Stamford, A., Jenkins, J. & Kugelman M., Org. Proc. Res. & Dev., 1997, 1, 163–164) – 4-Bromphenylessigsäure (0,7 g, 3,3 mmol) und 4-Fluoroborsäure (0,5 g, 1,1 Äquiv) wurden in einer Mischung aus EtOH (2 ml) und H₂O (5 ml) gelöst, bevor 5% Palladium-auf-Kohlenstoff (0,16 g) zur gerührten Lösung gegeben wurden (geringfügig mehr EtOH kann zugegeben werden, um das Lösen der Säuren zu erleichtern). Natriumcarbonat (0,4 g, 1,3 Äquiv) wurde in einer minimalen Menge Wasser gelöst und zur Reaktionsmischung gegeben, die dann in gleiche Mengen aufgeteilt wurden und zusammen mit einem Magnetrührfisch in zwei Mikrowellen-Reaktionsröhrchen verschlossen werden. Diese wurden auf 65°C erwärmt und 25 min bei dieser Temperatur unter Verwendung einer Leistung von 15 W ge-

halten, unter heftigem Rühren. Nach Abkühlen wurden die zwei Lösungen vereinigt, filtriert und die Röhren und Feststoffe mit einer 1:1-Mischung von EtOH/0,1 M NaOH gewaschen. Die flüchtigen Komponenten des Filtrats wurden verdampft und die verbleibende wässrige Lösung angesäuert, wonach sich ein Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert, mit einer geringfügigen Menge Wasser gewaschen und unter Vakuum in der Gegenwart von P_2O_5 getrocknet zur Bereitstellung von 0,59 g (79% Ausbeute) des Produkts als weißes Pulver. δ_H (d_6 -DMSO), 7,69 (2H, m, Ar-H), 7,55 (2H, d, Ar-H), 7,27 (4H, m, Ar-H), 3,56 (2H, s, CH_2CO_2H). LCMS t_R = 7,43, MS m/z 228,8 $[M - H]^-$.



[0240] (4'-Fluorobiphenyl-3-yl)essigsäure – Das Verfahren, wie in der vorhergehenden Reaktion beschrieben, wurde unter Verwendung von 3-Bromphenylessigsäure (0,5 g, 2,3 mmol) angewendet, zum Erhalt von 0,42 g (78% Ausbeute) als weiße Kristalle.

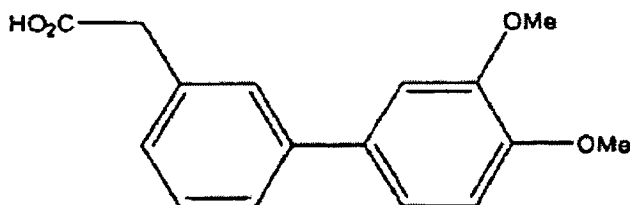
δ_H (d_6 -DMSO), 7,67 (2H, m, Ar-H), 7,49 (2H, m, Ar-H), 7,33 (4H, m, Ar-H), 3,56 (2H, s, CH_2CO_2H). LCMS t_R = 7,37, MS m/z 229,1 $[M - H]^-$.



[0241] (3',4'-Dimethoxybiphenyl-4-yl)essigsäure – Das Verfahren wie oben beschrieben unter Verwendung von 4-Bromphenylessigsäure (0,5 g, 2,3 mmol) und 3,4-Dimethoxyphenylborsäure (0,55 g, 1,3 Äquiv) wurde angewendet unter Erhalt von 0,47 g (74% Ausbeute) als weißes Pulver.

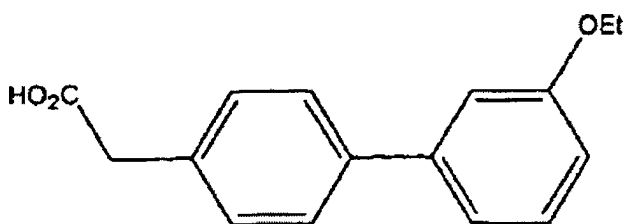
δ_H (d_6 -DMSO), 7,57 (2H, d, Ar-H), 7,31 (2H, d, Ar-H), 7,16 (2H, d, Ar-H), 7,02 (1H, d, Ar-H), 3,84 (3H, s, OCH_3), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,58 (2H, s, CH_2CO_2H).

LCMS t_R = 6,83, MS m/z 270,9 $[M - H]^-$.



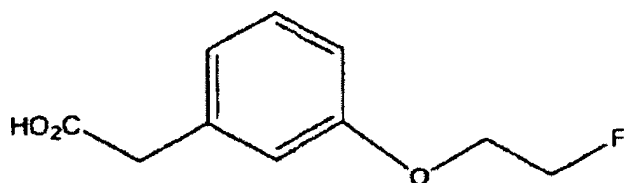
[0242] (3',4'-Dimethoxybiphenyl-3-yl)essigsäure – Das Verfahren, wie oben beschrieben, wurde unter Verwendung von 3-Bromphenylessigsäure (0,5 g, 2,3 mmol) verwendet zum Erhalt von 0,29 g (45% Ausbeute) als weißes Pulver.

δ_H (d_6 -DMSO), 7,51 (2H, d, Ar-H), 7,34 (1H, t, Ar-H), 7,15 (3H, m, Ar-H), 7,00 (1H, m, Ar-H), 3,84 (3H, s, OCH_3), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,58 (2H, s, CH_2CO_2H). LCMS t_R = 6,83, MS m/z 271,0 $[M - H]^-$.



[0243] (3'-Ethoxybiphenyl-4-yl)essigsäure – Das Verfahren, wie oben beschrieben, unter Verwendung von 4-Bromphenylessigsäure (0,6 g, 2,8 mmol) und 3-Ethoxyphenylborsäure (0,51 g, 1,1 Äquiv) wurde angewendet zum Erhalt von 0,47 g (66% Ausbeute) als weißes Pulver.

δ_H (d_6 -DMSO), 7,59 (2H, d, Ar-H), 7,33 (2H, d, Ar-M), 7,17 (2H, m, Ar-H), 6,90 (1H, m, Ar-H), 4,08 (2H, q, CH_3CH_2), 3,58 (2H, s, CH_2CO_2H), 1,35 (3H, t, CH_3CH_2).

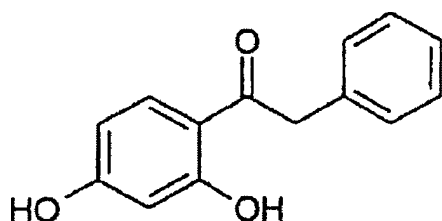


[0244] [3-(2-Fluorethoxy)phenyl]essigsäure – Das Verfahren, wie oben beschrieben, unter Verwendung von 3-Hydroxyphenylessigsäure (1,0 g, 6,6 mmol) und 1-Brom-2-fluorethan (1,1 ml), 2,3 Äquiv) wurde angewendet zum Erhalt von 0,61 g (47% Ausbeute) als weißes Pulver.

δ_{H} (d_6 -Aceton), 10,76 (1H, s breit, CO_2H), 7,27 (1H, t, Ar-H), 6,90 (3H, m, Ar-H), 4,76 (2H, 2t, $J = 4$ Hz, $^1\text{H-F} = 48$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 4,27 (2H, 2t, $J = 4$ Hz, $^1\text{H-F} = 26$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). LCMS $t_{\text{R}} = 5,37$, MS m/z (Stammion nicht beobachtet).

Die folgenden Reaktionen beziehen sich auf Schema 10: Allgemeine Synthese von Dihydroxyphenylketonen für Beispiele 49, 53–63, 69, 70, 73, 78, 79

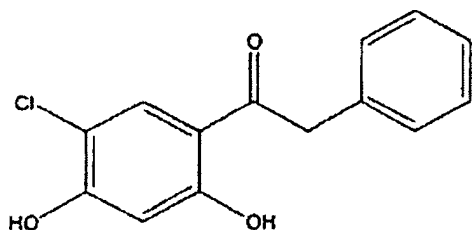
Synthese von 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-phenylethanon



[0245] Phenylessigsäure (0,82 g, 6 mmol), Resorcinol (0,66 g, 6 mmol) und Bortrifluoridetherat (4 ml, 33 mmol) wurden zusammen gemischt und auf 80°C unter Argon erwärmt. Die Mischung wurde dann in 10% NaOAc (100 ml) gegossen, und nach 2 Stunden Stehenlassen bildete sich ein brauner fester Niederschlag. Dieser wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt zum Erhalt der gewünschten Verbindung als weißen Feststoff (1,19 g, 87%); R_{f} 0,5 Hexan/Ethylacetat (70/30).

$\nu_{(\text{max})}$ (Film) cm^{-1} : 3349 (OH), 1700 (C=O), δ_{H} (DMSO): 10,71 (1H, s, OH), 8,26 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,27 (5H, m, ArH), 6,42 (1H, dd, ArH), 6,27 (1H, s, ArH), 4,29 (2H, s, CH_2), LCMS t_{R} 6,98, m/z 227 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

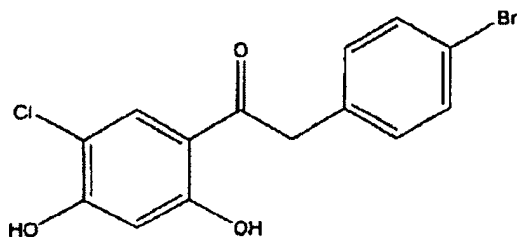
Synthese von 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-phenylethanon



[0246] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Phenylessigsäure (4,71 g, 34,6 mmol), 4-Chlorresorcinol (5 g, 34,6 mmol), Bortrifluoridetherat (30 ml). Nach 2 Stunden Stehenlassen bildet sich ein orangefarbener Niederschlag. Dieser wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt zum Erhalt der gewünschten Verbindung als weißen Feststoff (7,2 g, 79,3%); R_{f} 0,9 Hexan/Ethylacetat (20/80)].

δ_{H} (DMSO): 8,01 (1H, s, ArH), 7,28 (5H, m, ArH), 6,47 (1H, s, ArH), 4,33 (2H, s, CH_2). δ_{C} (DMSO): 201,6 (O=O), 162,8, 160,6, 135,3, 132,5, 129,8, 128,7, 126,9, 113,3, 112,1, 104,1 (CAr), 44,8 (CH_2). LCMS t_{R} 7,55, m/z 261 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

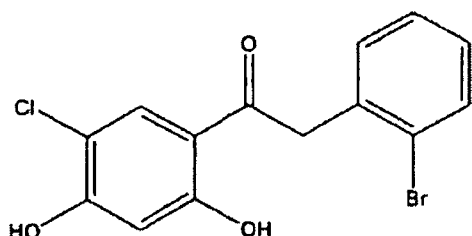
Synthese von 2-(4-Bromphenyl)-1-(5-chlor-2,4-dihydroxyphenyl)ethanon



[0247] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Bromphenylesigsäure (7,44 g, 34,6 mmol), 4-Chlorresorcinol (5 g, 34,6 mmol), Bortrifluoridetherat (30 ml). Nach 2 Stunden Stehenlassen bildet sich ein orangefarbener Niederschlag. Dieser wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt zum Erhalt der gewünschten Verbindung als cremefarbener Feststoff (10,5 g, 89%); R_f 0,9 Hexan/Ethylacetat (20/80).

δ_H (DMSO): 8,01 (1H, s, ArH), 7,49 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,22 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,45 (1H, s, ArH), 4,29 (2H, s, CH_2). δ_C ($CDCl_3$): 200,9 (O=O), 162,5, 160,3, 134,7, 132,4, 132,0, 131,4, 120,2, 113,6, 112,0, 104,1 (CAr), 44,3 (CH_2). LCMS t_R 8,12, m/z 339/341/343 $[M - H]^-$.

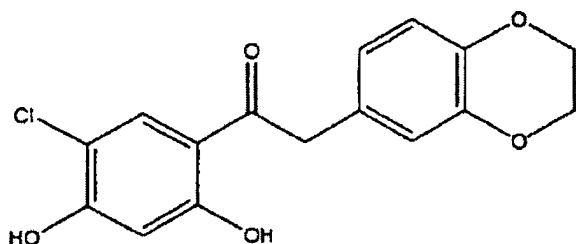
Synthese von 2-(2-Bromphenyl)-1-(5-chlor-2,4-dihydroxyphenyl)ethanon



[0248] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 2-Bromphenylesigsäure (5 g, 23,3 mmol), 4-Chlorresorcinol (3,36 g, 23,3 mmol), Bortrifluoridetherat (20 ml). Nach 2 Stunden Stehenlassen bildete sich ein brauner Niederschlag (7,4 g, 93,3%); R_f 0,4 Hexan/Ethylacetat (70/30). Es zeigte sich, dass es sich um das gewünschte Produkt handelt.

LCMS t_R 7,92, m/z 339/341 $[M - H]^-$.

Synthese von 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethanon

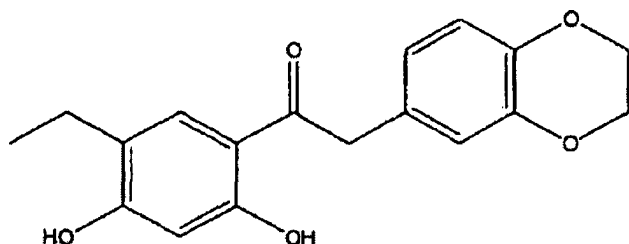


[0249] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)essigsäure (0,3 g, 1,55 mmol), 4-Chlorresorcinol (0,22 g, 1,55 mmol), Bortrifluoretherat (3 ml). Nach 2 Stunden Stehenlassen bildete sich ein Niederschlag, der filtriert, gewaschen (Wasser) und getrocknet wurde zum Erhalt von 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethanon als weißen Feststoff (0,34 g, 68,3%); R_f 0,9 Hexan/Ethylacetat (20/80).

δ_H (DMSO): 8,02 (1H, s, ArH), 6,80 (3H, m, ArH), 6,01 (1H, s, ArH), 4,20 (4H, s, $(CH_2)_2$), 4,00 (2H, s, CH_2). δ_C ($CDCl_3$): 198,7 (C=O), 173,0, 168,8, 164,6, 143,4, 131,3, 129,2, 122,3, 118,1, 117,2, 115,8, 108,3, 104,0 (CAr), 64,3, 43,1, 22,1.

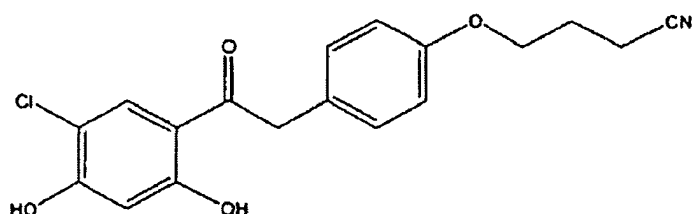
LCMS t_R 7,46, m/z 319/321 $[M - H]^-$.

Synthese von 2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)ethanon



[0250] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)essigsäure (1,0 g, 5,15 mmol), Ethylresorcinol (0,71 g, 5,15 mmol), Bortrifluoridetherat (6 ml). Nach 2 Stunden Stehenlassen bildete sich ein Öl. Dieses wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel entfernt zum Erhalt eines klebrigen orangefarbenen Feststoffs. LC-MS zeigte, dass dies 2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)ethanon als Hauptprodukt enthielt. Dieses Produkt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. LCMS t_R 7,69, m/z 313/315 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

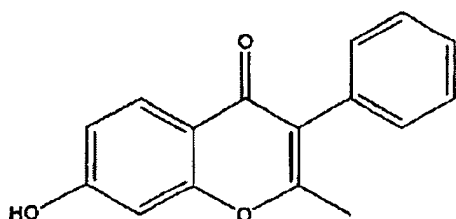
Synthese von 4-{4-[2-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]phenoxy}butyronitril



[0251] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. [4-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure (0,5 g, 2,28 mmol), 4-Chlorresorcinol (0,33 g, 2,28 mmol), Bortrifluoridetherat (5 ml). Nach 2 Stunden Stehenlassen bildete sich ein Niederschlag, der filtriert, gewaschen (Wasser) und getrocknet wurde zum Erhalt von 4-{4-[2-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]phenoxy}butyronitril als weißen Feststoff (0,62 g, 78,7%); R_f 0,6 Hexan/Ethylacetat (20/80). LCMS t_R 7,24, m/z 344/346 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

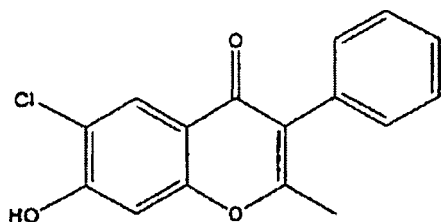
Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 11. Allgemeine Synthese von 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-onen für Beispiele 49, 59, 69, 70

Synthese von 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on



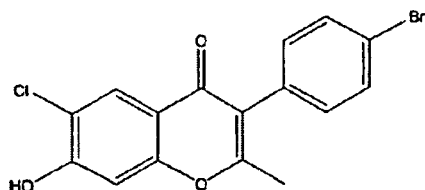
[0252] 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-phenylethanol (0,5 g, 3,2 mmol) wurde in wasserfreier DMF mit Essigsäureanhydrid (1,5 ml) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,4 g, 10,1 mmol) 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde dann in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert zum Erhalt von 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on als weißen Feststoff (0,62 g, 66%); R_f 0,75 cf SM 0,9 Ethylacetat/Hexan (75/25). δ_H (DMSO): 10,72 (1H, s, OH), 7,88 (1H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,37 (3H, m, ArH), 7,27 (2H, m, ArH), 6,92 (1H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 6,73 (1H, s, ArH), 2,22 (3H, s, CH_3). δ_C (CDCl_3): 175,1 (C=O), 162,9, 162,8, 157,4, 133,8, 130,9, 128,3, 127,7, 127,4, 122,5, 115,9, 115,1, 102,3 (ungesättigt), 19,5 (CH_3). LCMS t_R 7,02, MS m/z 295 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Synthese von 6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on



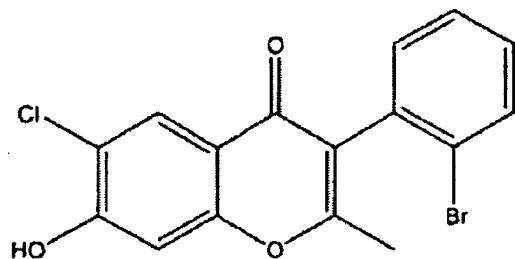
[0253] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-phenylethanol (1,5 g, 5,7 mmol), Essigsäureanhydrid (2,0 ml), Kaliumcarbonat (2,1 g, 15,2 mmol). 6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on wurde als weißer Feststoff erhalten (1,4 g, 85,8%). LCMS t_R 7,26, MS m/z 287 $[M + H]^+$.

Synthese von 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on



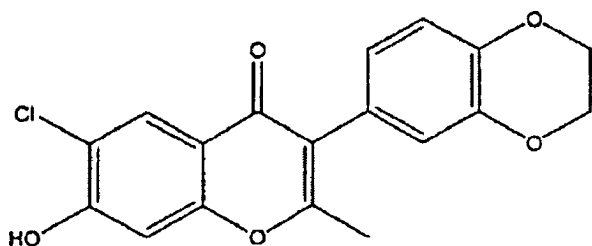
[0254] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 2-(4-Bromphenyl)-1-(5-chlor-2,4-dihydroxyphenyl)ethanon (1,5 g, 4,4 mmol), Essigsäureanhydrid (2,0 ml), Kaliumcarbonat (2,1 g, 15,2 mmol). 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on wurde als cremig-weißer Feststoff erhalten (1,2 g, 74,5%). LCMS t_R 7,88, MS m/z 365 $[M - H]^-$.

Synthese von 3-(2-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on



[0255] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 2-(2-Bromphenyl)-1-(5-chlor-2,4-dihydroxyphenyl)ethanon (2,0 g, 5,88 mmol), Essigsäureanhydrid (2,0 ml), Kaliumcarbonat (2,5 g, 18,1 mmol). Es zeigte sich, dass der gebildete weiße Niederschlag die gewünschte Verbindung enthielt, und sie wurde direkt im nächsten Schritt verwendet. LCMS t_R 7,51, MS m/z 365/367/369 $[M + H]^+$.

6-Chlor-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on

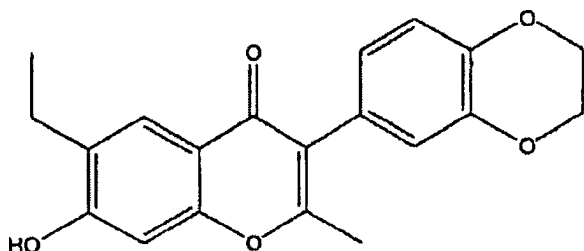


[0256] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethanon (1.1.2.5) (0,3 g, 0,9 mmol), Essigsäureanhydrid (0,5 ml), Kaliumcarbonat (0,5 g, 3,6 mmol). 6-Chlor-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-7-hydroxy-2-methyl-

chromen-4-on wurde als cremig-weißer Feststoff erhalten (0,3 g, 96,8%).

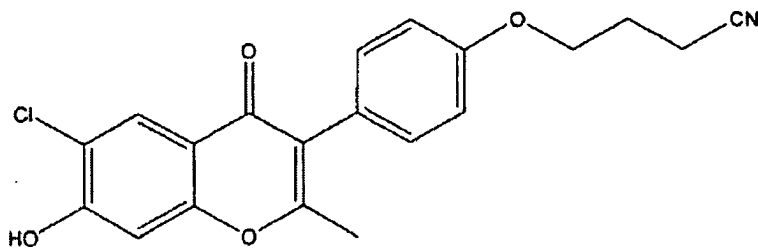
LCMS t_R 7,16, MS m/z 343 $[M - H]^-$.

3-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-6-ethyl-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on



[0257] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-o-yl)-1-(5-ethyl-2,4-dihydroxy-phenyl)ethanon (1,0 g, 3,2 mmol), Essigsäureanhydrid (2,0 ml), Kaliumcarbonat (2,1 g, 15,2 mmol). Es wurde durch LCMS, R_f 0,8 Ethylacetat/Hexan (70/30) gezeigt, dass 3-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-6-ethyl-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on im Ölprodukt vorhanden war. Das Produkt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. LCMS t_R 7,41, m/z 337/339 $[M - H]^-$.

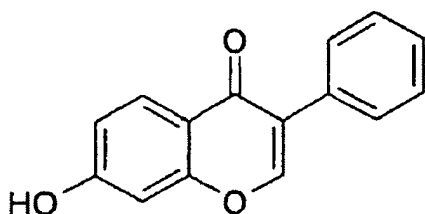
4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]-butyronitril



[0258] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-{4-[2-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]phenoxy}butyronitril (0,62 g, 1,8 mmol), Essigsäureanhydrid (1,0 ml), Kaliumcarbonat (1 g, 7,2 mmol). 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril wurde als weißer Feststoff erhalten (0,55 g, 82,7%) R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30). LCMS t_R 7,07, m/z 368/371 $[M + H]^+$.

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 12. Eintopfsynthese von Isoflavonen für Beispiele 50–57, 60, 62, 63, 65–68, 72–74, 77, 79, 153–157.

Synthese von 7-Hydroxy-3-phenylchromen-4-on

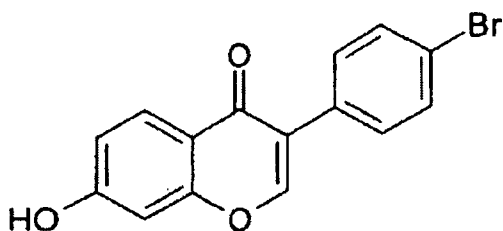


[0259] Resorcinol (0,66 g, 6 mmol), Phenyllessigsäure (0,816 g, 6 mmol) und Bortrifluoriddiethyletherat (5 ml) wurden 90 Minuten auf 85°C erwärmt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und DMF (4 ml) wurde zugegeben. 30 Minuten vor Beendigung der ersten Stufe wurde PCl_5 (1,878 g, 9 mmol) zu kalter DMF (8 ml) gegeben und die Mischung 20 Minuten erwärmt (60°C). Dies wurde zur Lösung von Stufe 1 gegeben und die vereinigte Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die Reaktionsmischung wurde dann 1 M HCl (100 ml) gegossen. Der gebildete Niederschlag wurde filtriert und umkristallisiert aus Methanol zum Erhalt von 7-Hydroxy-3-phenylchromen-4-on als weißen Feststoff. (1,3 g, 91,0%); R_f 0,25 Ethylacetat/Hexan (30/70)

$\nu_{(max)}$ (Film) cm^{-1} : 3195 (OH), 1621 (C=O). δ_H (DMSO): 10,84 (1H, s, OH), 8,37 (1H, s, =CH), 8,0 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,55 (2H, m, ArH), 7,39 (3H, m, ArH), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6,63 (1H, s, ArH). δ_C (CDCl₃): 174,7

(C=O), 163,0, 157,8, 154,1, 132,5, 129,3, 128,4, 128,1, 127,7, 123,9, 117,0, 115,6, 102,5. LCMS t_R 6,94, MS m/z 239 $[M + H]^+$.

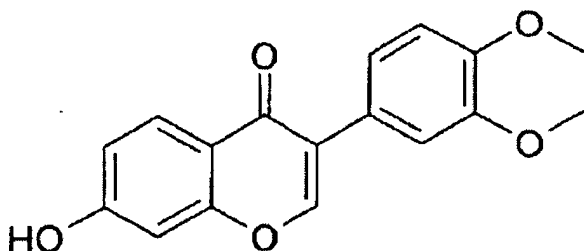
Synthese von 3-(4-Bromphenyl)-7-hydroxychromen-4-on



[0260] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Resorcinol (0,66 g, 6 mmol), 4-Bromphenylessigsäure (1,29 g, 6 mmol), BF_3Et_2O (4 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde filtriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(4-Bromphenyl)-7-hydroxychromen-4-on als weißen kristallinen Feststoff (1,1 g, 57,8%); R_f 0,85 Ethylacetat.

δ_H (DMSO): 10,84 (1H, s, OH), 8,43 (1H, s, =CH), 7,97 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,58 (4H, m, ArH), 6,97 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,88 (1H, s, ArH). δ_C (DMSO): 174,5 (C=O), 163,1, 157,8, 154,4, 131,7, 131,4, 131,3, 127,7, 122,7, 121,4, 116,9, 115,7, 102,6. LCMS t_R 7,63, MS m/z 317 $[M + H]^+$.

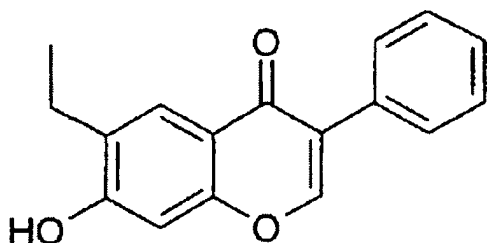
Synthese von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on



[0261] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Resorcinol (0,66 g, 6 mmol), 3,4-Dimethoxyphenylessigsäure (1,18 g, 6 mmol), BF_3Et_2O (4 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde filtriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on als blass-orangefarbenen Feststoff (1,43 g, 80%); R_f 0,9 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,78 (1H, s, OH), 8,56 (1H, s, =CH), 7,99 (1H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,00 (5H, m, ArH), 3,78 (6H, s, $2 \times CH_3$). δ_C (DMSO): 174,9 (C=O), 162,9, 157,7, 153,7, 148,6, 149,0, 127,6, 124,9, 123,6, 121,6, 117,0, 115,5, 113,2, 111,9, 102,5 (ungesättigt), 55,9 (CH_3). LCMS t_R 6,51, MS m/z 299 $[M + H]^+$.

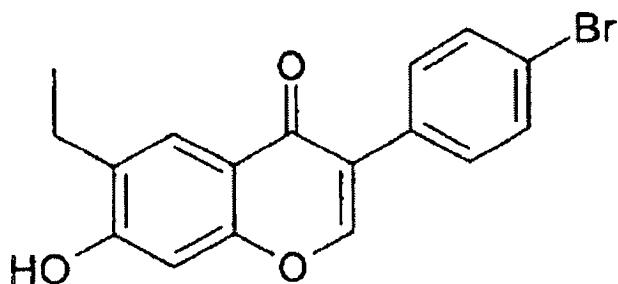
Synthese von 6-Ethyl-7-hydroxy-3-phenylchromen-4-on



[0262] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Ethylresorcinol (0,83 g, 6 mmol), Phenylessigsäure (0,82 g, 6 mmol), BF_3Et_2O (3,88 ml, 31,5 mmol), PCl_5 (1,88 g, 9 mmol), DMF (4,6 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde filtriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 6-Ethyl-7-hydroxy-3-phenylchromen-4-on als blassbraunen Feststoff (1,4 g, 87,7%); R_f 0,4 cf SM 0,5 Ethylacetat/Hexan (40/60).

δ_H (DMSO): 10,84 (1H, s, OH), 8,35 (1H, s, =CH), 7,97 (1H, s, ArH), 7,54 (2H, m, ArH), 7,40 (3H, m, ArH), 6,90 (1H, s, ArH), 2,50 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,18 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3). δ_C (DMSO): 174,7 (C=O), 161,0, 156,1, 153,9, 132,7, 130,5, 129,3, 128,4, 128,0, 125,3, 123,8, 116,7, 101,8 (ungesättigte Kohlenstoffatome), 22,7 (CH_2), 14,1 (CH_3). LCMS t_R 7,48, MS m/z 267 $[M + H]^+$.

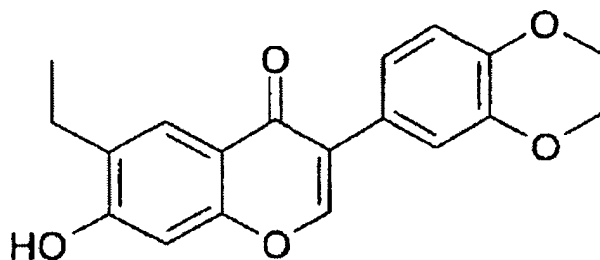
Synthese von 3-(4-Bromphenyl)-6-ethyl-7-hydroxychromen-4-on



[0263] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Ethylresorcinol (0,83 g, 6 mmol), 4-Bromphenylessigsäure (1,29 g, 6 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(4-Bromphenyl)-6-ethyl-7-hydroxychromen-4-on als blassrosa Feststoff (1,7 g, 82,3%); R_f Ethylacetat.

δ_H (DMSO): 10,76 (1H, s, OH), 8,30 (1H, s, =CH), 7,73 (1H, s, ArH), 7,52 (4H, m, ArH), 6,80 (1H, s, ArH), 2,53 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,09 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3). δ_C (DMSO): 174,4 (O=O), 161,1, 156,1, 154,1, 131,9, 131,4, 131,3, 130,7, 125,3, 122,6, 121,3, 116,6, 101,8, (ungesättigte Kohlenstoffatome), 22,7 (CH_2), 14,1 (CH_3). LCMS t_R 8,16, MS m/z 347 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

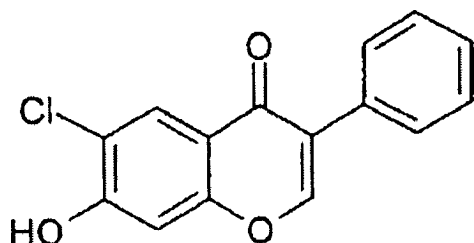
Synthese von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-7-hydroxychromen-4-on



[0264] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Ethylresorcinol (0,83 g, 6 mmol), 3,4-Dimethoxyphenylessigsäure (0,83 g, 6 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-7-hydroxy-chromen-4-on als blassbraunen Feststoff (1,8 g, 92%); R_f 0,4 cf SM 0,5 Ether/Petrolether [40–60°C] (50/50).

δ_H (DMSO): 10,70 (1H, s, OH), 8,42 (1H, s, =CH), 7,73 (1H, s, ArH), 7,10 (1H, s, ArH), 6,91 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,83 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,70 (1H, s, ArH), 3,69 (6H, s, OCH_3), 2m50 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2), 1m07 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3). δ_C (DMSO): 174,9 (C=O), 160,0, 156,0, 153,4, 148,9, 148,6, 130,4, 125,2, 125,1, 123,5, 121,5, 116,7, 113,2, 111,9, 101,7, (ungesättigte Kohlenstoffatome), 55,9 (OCH_3), 22,7 (CH_2), 14,1 (CH_3). LCMS t_R 7,14, MS m/z 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Synthese von 6-Chlor-7-hydroxy-3-phenylchromen-4-on

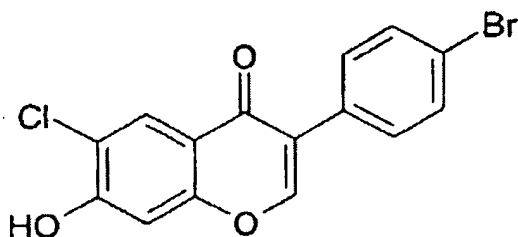


[0265] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Chlorresorcinol (0,87 g, 6 mmol), Phenylessigsäure (0,82 g, 6 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (4 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete rosa Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 6-Chlor-7-hydroxy-3-phenylchromen-4-on als feine leicht rosafarbene Kristalle (1,4 g, 85%); R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 8,33 (1H, s, =CH), 7,98 (1H, s, ArH), 7,54 (2H, m, ArH), 7,43 (3H, m, ArH), 7,07 (1H, s, ArH). δ_C (DMSO): 173,9 (C=O), 158,3, 155,9, 154,5, 132,1, 129,3, 128,5, 128,2, 126,5, 123,8, 120,1, 117,5, 104,0.

LCMS t_R 7,25, MS m/z 273 $[M + H]^+$.

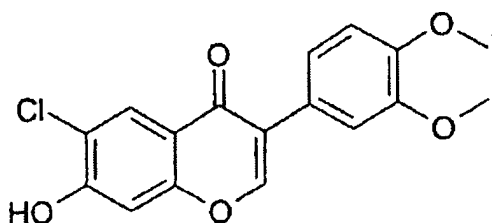
Synthese von 3-(4-Bromophenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on



[0266] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Chlorresorcinol (0,87 g, 6 mmol), 4-Bromphenylessigsäure (1,29 g, 6 mmol), BF_3Et_2O (4 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on als blättriger weißer Feststoff (1,2 g, 56,8%); R_f 0,81 Ethylacetat.

δ_H (DMSO): 8,47 (1H, s, =CH), 8,00 (1H, s, ArH), 7,60 (4H, dd, ArH), 7,07 (1H, s, ArH), δ_C (DMSO): 174,1 (C=O), 158,4, 155,9, 154,7, 131,4, 131,4, 131,3, 126,5, 122,7, 121,5, 120,2, 117,3, 104,0 (ungesättigt). LCMS t_R 8,02, MS m/z 351/353 $[M + H]^+$.

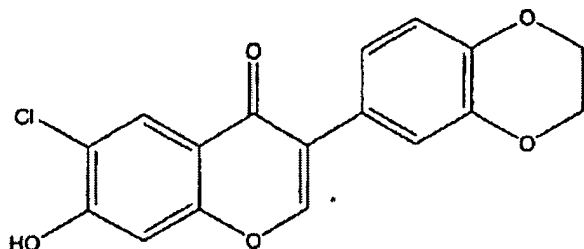
Synthese von 6-Chlor-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on



[0267] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,87 g, 6 mmol), 3,4-Dimethoxyphenylessigsäure (1,18 g, 6 mmol) BF_3Et_2O (4 ml), PCl_5 (1,9 g, 9,1 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 6-Chlor-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on als cremig-weißer Feststoff (1,4 g, 70,20%); R_f 0,72 Ethylacetat.

δ_H (DMSO): 8,78 (1H, s, =CH), 7,99 (1H, s, ArH), 7,00 (4H, m, ArH), 3,78 (6H, s, $2 \times CH_3$). δ_C (DMSO): 174,1 (C=O), 158,21, 155,86, 154,0, 149,0, 148,7, 126,5, 124,5, 123,5, 121,6, 120,0, 117,4, 113,1, 111,9, 103,9 (ungesättigt), 55,9 (CH_3). LCMS t_R 6,91, MS m/z 333 $[M + H]^+$.

Synthese von 6-Chlor-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-7-hydroxychromen-4-on

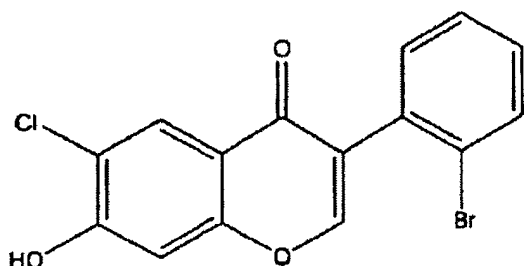


[0268] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. Chlorresorcinol (0,075 g, 0,52 mmol), 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)essigsäure (0,1 g, 0,52 mmol), BF_3Et_2O (4 ml), PCl_5 (0,16 g, 0,77 mmol), DMF (5 ml und 8 ml). Die gequenchte Lösung wurde in Ethylacetat extrahiert (2×30 ml), gewaschen (2×50 ml), getrocknet ($MgSO_4$), und das Lösungsmittel entfernt zum Erhalt des Rohprodukts, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde, zum Erhalt von 6-Chlor-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-7-hydroxychromen-4-on als pulverigen weißen Feststoff (0,1 g, 58%); R_f 0,8 cf SMs 0,85, 0,82 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 8,40 (1H, s, =CH), 8,05 (1H, s, ArH), 7,10 (4H, m, ArH), 6,89 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 4,32 (4H, s, CH_2CH_2).

LCMS t_R 7,20, MS m/z 331/333 $[M + H]^+$.

Synthese von 3-(2-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on

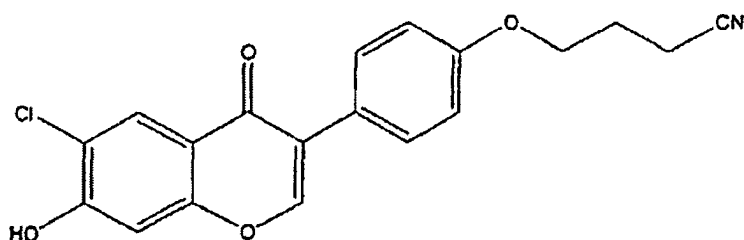


[0269] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (2,0 g, 1,38 mmol), 2-Bromphenylelessigsäure (2,98 g, 1,38 mmol) BF_3Et_2O (8 ml), PCl_5 (4,3 g, 20,6 mmol), DMF (8 ml und 12 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(2-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on als weißer Feststoff (1,9 g, 39,1%); R_f 0,85 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 8,32 (1H, s, =CH), 7,99 (1H, s, ArH), 7,70 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,39 (3H, m, ArH), 7,11 (1H, s, ArH), δ_C (DMSO): 173,1 (C=O), 158,5, 156,2, 155,2, 133,6, 132,9, 132,7, 130,6, 127,9, 126,4, 125,12, 124,9, 120,2, 117,2, 104,2.

LCMS t_R 7,23, MS m/z 351/353/355 $[M + H]^+$.

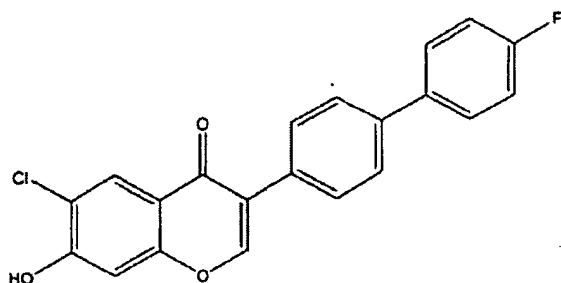
Synthese von 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril



[0270] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,33 g, 2,28 mmol), [4-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure (0,5 g, 2,28 mmol), BF_3Et_2O (5 ml), PCl_5 (0,94 g, 4,5 mmol), DMF (8 ml und 12 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril als weißer Feststoff (0,55 g, 67,9%); R_f 0,75 Ethylacetat/Hexan (80/20).

LCMS t_R 7,10, m/z 356/358 $[M + H]^+$.

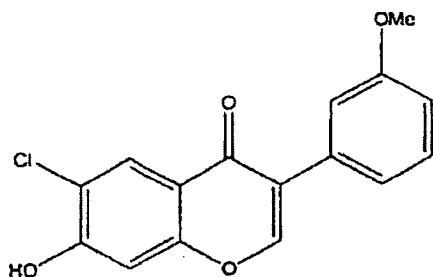
Synthese von 6-Chlor-3-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-7-hydroxychromen-4-on



[0271] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,31 g, 2,17 mmol), (4'-Fluorbiphenyl-4-yl)essigsäure (0,5 g, 2,17 mmol), BF_3Et_2O (5 ml), PCl_5 (0,68 g, 3,3 mmol), DMF (8 ml und 12 ml). 6-Chlor-3-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-7-hydroxy-chromen-4-on fiel als weißer Feststoff aus (0,45 g, 68,6%).

LCMS t_R 8,41, MS m/z 365/367 $[M - H]^-$.

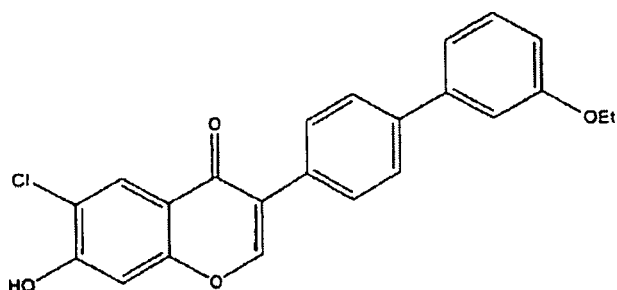
Synthese von 6-Chlor-7-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)chromen-4-on



[0272] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (1,74 g, 12 mmol), 3-Methoxyphenylessigsäure (2,0 g, 12 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (3,75 g, 18 mmol), DMF (15 ml und 10 ml). 6-Chlor-7-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)-chromen-4-on fiel als weißer Feststoff aus (1,6 g, 44%).

δ_{H} (DMSO): 8,45 (1H, s, =CH), 8,02 (1H, s, ArH), 6,98 (5H, m, ArH), 3,79 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} 7,32, MS m/z 301 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

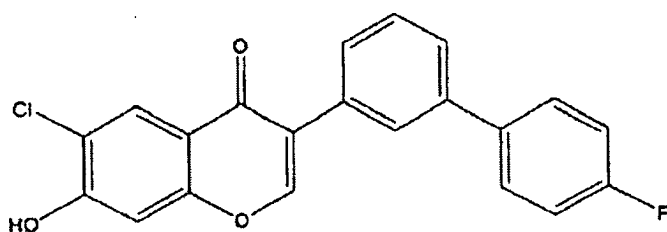
Synthese von 6-Chlor-3-(3'-ethoxybiphenyl-4-yl)-7-hydroxychromen-4-on



[0273] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,26 g, 1,8 mmol), (3'-Ethoxybiphenyl-4-yl)-essigsäure (0,44 g, 1,8 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,56 g, 2,69 mmol), DMF (8 ml und 5 ml). Das ölige Rohprodukt (0,39 g, 55,2%) wurde in der nächsten Stufe verwendet. R_{f} 0,8 Ethylacetat/Hexan (70/30).

LCMS t_{R} 8,34, MS m/z 391/393 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

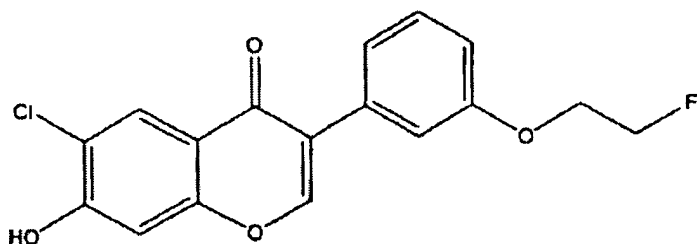
Synthese von 6-Chlor-3-(4'-fluorbiphenyl-3-yl)-7-hydroxychromen-4-on



[0274] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,25 g, 1,7 mmol), (4'-Fluorbiphenyl-3-yl)-essigsäure (0,4 g, 1,7 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,54 g, 2,59 mmol), DMF (8 ml und 5 ml). 6-Chlor-3-(4'-fluorbiphenyl-3-yl)-7-hydroxychromen-4-on fiel als weißer Feststoff aus (0,36 g, 57,8%). Dies wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet. R_{f} 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30).

LCMS t_{R} 8,33, MS m/z 365/367 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

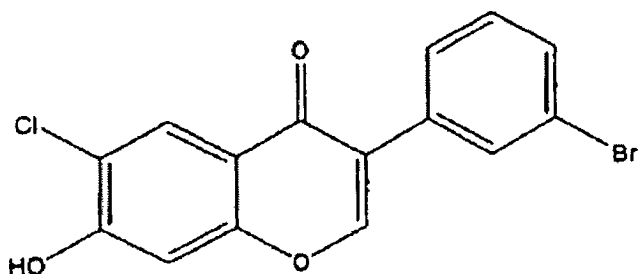
Synthese von 6-Chlor-3-[3-(2-fluorethoxy)phenyl]-7-hydroxychromen-4-on



[0275] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,36 g, 2,5 mmol), [3-(2-Fluorethoxy)phenyl]essigsäure (0,5 g, 2,5 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,79 g, 3,79 mmol), DMF (8 ml und 5 ml). 6-Chlor-3-[3-(2-fluorethoxy)phenyl]-7-hydroxychromen-4-on fiel als weißer Feststoff aus (0,49 g, 58,6%). Dies wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet. R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30).

LCMS t_R 7,16, MS m/z 333/335 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

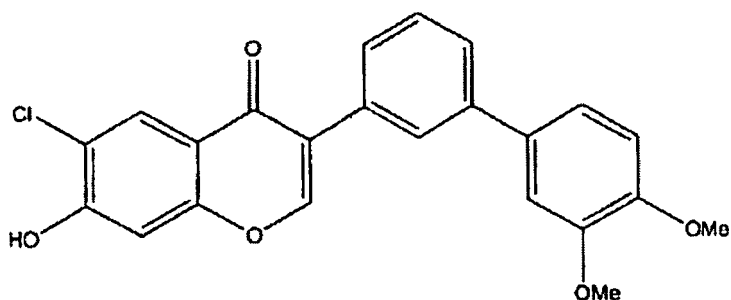
Synthese von 3-(3-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on



[0276] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,34 g, 2,4 mmol), 3-Bromphenylessigsäure (0,51 g, 2,4 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,74 g, 3,6 mmol), DMF (5 ml und 10 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 3-(3-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on als blättrigen weißen Feststoff (0,64 g, 76%).

LCMS t_R 7,96, MS m/z 349/351 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

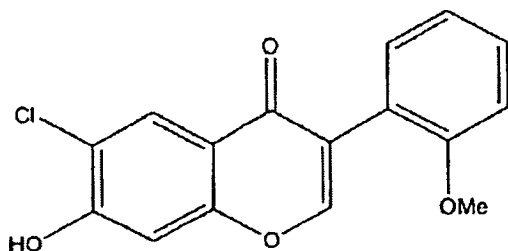
Synthese von 6-Chlor-3-(3',4'-dimethoxybiphenyl-3-yl)-7-hydroxychromen-4-on



[0277] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,15 g, 1,0 mmol), (3',4'-Dimethoxybiphenyl-3-yl)essigsäure (0,28 g, 1 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,32 g, 1,5 mmol), DMF (6 ml und 4 ml). Es zeigte sich, dass der gebildete weiße Niederschlag die gewünschte Verbindung enthielt, und er wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

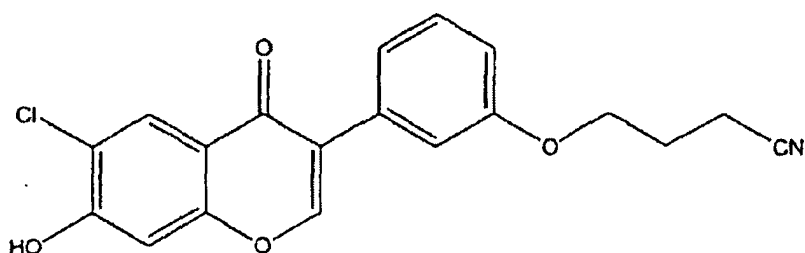
LCMS t_R 7,86, MS m/z 407/409 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Synthese von 6-Chlor-7-hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)-chromen-4-on



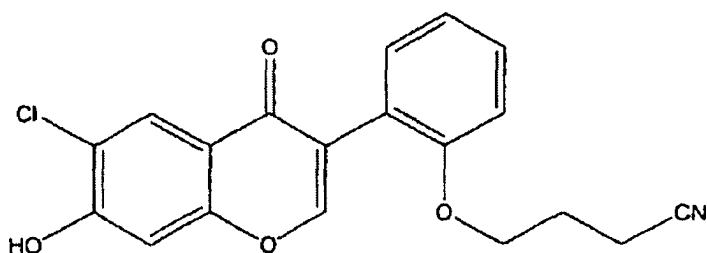
[0278] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (1,74 g, 12,0 mmol), 2-Methoxyphenylessigsäure (2,0 g, 12,0 mmol) $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (10 ml), PCl_5 (3,76 g, 18,1 mmol), DMF (20 ml und 10 ml). Der blassbraune feste Niederschlag wurde direkt in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Synthese von 4-[3-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril



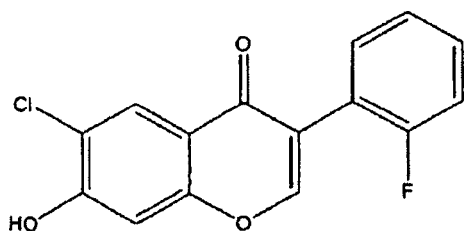
[0279] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,33 g, 2,28 mmol), [3-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure (0,5 g, 2,28 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,71 g, 3,4 mmol), DMF (8 ml und 5 ml). Rohes 4-[3-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril wurde als Öl erhalten, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde. LCM t_R 7,10, MS m/z 354/356 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Synthese von 4-[2-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril



[0280] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,125 g, 0,87 mmol), [2-(3-Cyanopropoxy)phenyl]essigsäure (0,19 g, 0,87 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,27 g, 1,3 mmol), DMF (8 ml und 5 ml). Rohes 4-[2-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril wurde als Öl erhalten, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde. LCMS t_R 6,76, MS m/z 354/356 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Synthese von 6-Chlor-3-(2-fluorphenyl)-7-hydroxychromen-4-on

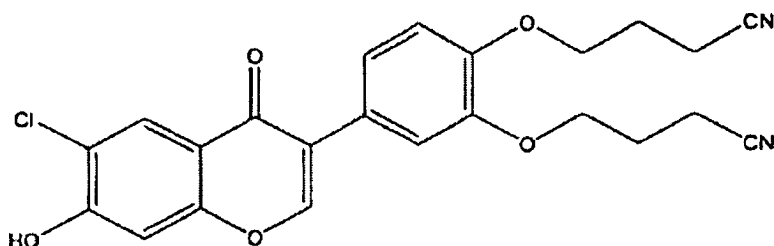


[0281] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol

(1,88 g, 13,0 mmol), 2-Fluorphenylessigsäure (2,0 g, 13 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (10 ml), PCl_5 (4,0 g, 19,2 mmol), DMF (20 ml und 10 ml). Es zeigte sich, dass der gebildete blassweiße Niederschlag die gewünschte Verbindung enthielt, und er wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

LCMS t_R 7,01, MS m/z 289/291 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

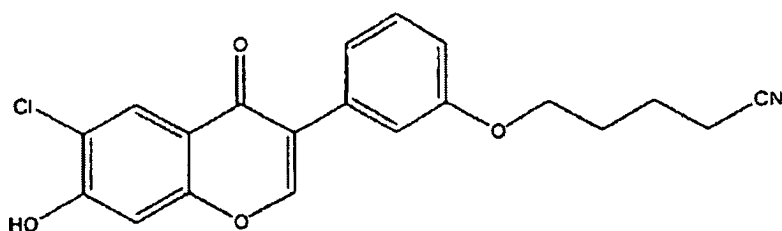
4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-2-(3-cyanopropoxy)phenoxy]butyronitril



[0282] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,48 g, 3,31 mmol), [3,4-Bis-(3-cyanopropoxy)phenyl]essigsäure (1 g, 3,31 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (8 ml), PCl_5 (1,03 g, 4,97 mmol), DMF (8 ml und 12 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-2-(3-cyanopropoxy)phenoxy]butyronitril als weißen Feststoff (1,05 g, 72,5%); R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (80/20).

LCMS t_R 6,847, 10, m/z 439/441 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

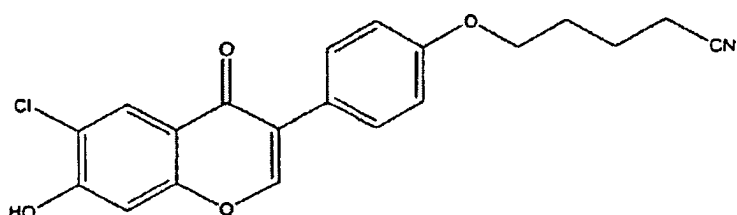
Synthese von 5-[3-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-phenoxy]pentannitril



[0283] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-chlorresorcinol (0,37 g, 2,58 mmol), [3-(4-Cyanobutoxy)phenyl]essigsäure (0,6 g, 2,58 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (8 ml), PCl_5 (0,81 g, 3,89 mmol), DMF (8 ml und 12 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 5-[3-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]pentannitril als weißen Feststoff (0,59 g, 59,1%); RT_f 0,7 Ethylacetat/Hexan (80/20).

LCMS t_R 7,26, m/z 368/370 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Synthese von 5-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]pentannitril

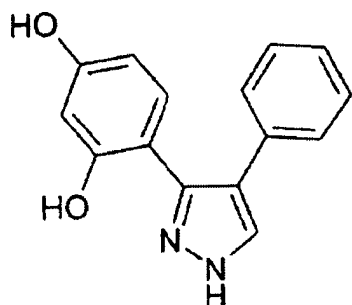


[0284] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie in Abschnitt 1.1.4.1 beschrieben synthetisiert. 4-Chlorresorcinol (0,37 g, 2,58 mmol), [4-(4-Cyanobutoxy)phenyl]essigsäure (0,6 g, 2,28 mmol), $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml), PCl_5 (0,81 g, 3,89 mmol), DMF (8 ml und 12 ml). Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert zum Erhalt von 5-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]pentannitril als weißen Feststoff (0,63 g, 66,2%); R_f 0,65 Ethylacetat/Hexan (80/20).

LCMS t_R 7,29, m/z 368/370 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Die folgenden Reaktionen beziehen sich auf Schema 13. Pyrazolsynthese für Beispiele 49–63, 65–79, 109, 153–157

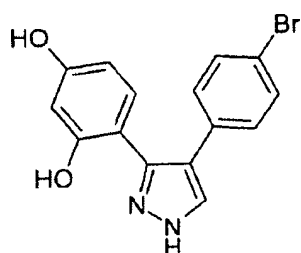
Synthese von 4-(4-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol.



[0285] 7-Hydroxy-3-phenyl-chromen-4-on (0,2 g, 0,84 mmol) wurde in Ethanol (5 ml) gelöst und auf ungefähr 60°C erwärmt. Hydrazinhydrat (5 ml) wurde zugegeben und die Lösung zum Rückfluss erhitzt, bis kein Ausgangsmaterial mehr durch DSC sichtbar war (45 min). Nach dieser Zeit wurde der Hauptteil des Ethanols unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit kaltem Wasser gequenchet. Der Rückstand wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt von 4-(4-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,17 g, 80,3%); R_f 0,65 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 9,63, 9,43 (2H, s, OH), 7,81 (1H, s, =CH), 7,25 (6H, m, ArH), 6,87 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,38 (1H, s, ArH), 6,19 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH). LCMS t_R 6,29, MS m/z 253 $[M + H]^+$.

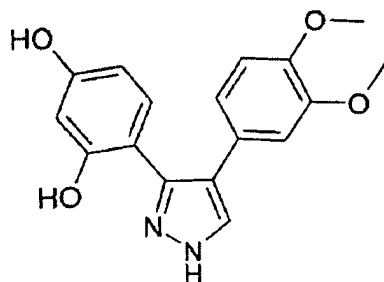
Synthese von 4-[4-(4-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol



[0286] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie in dem vorhergehenden Experiment synthetisiert. 3-(4-Bromphenyl)-7-hydroxychromen-4-on (0,1 g, 0,3 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). Das feste Rohprodukt wurde in heißem Ether gewaschen zum Erhalt von 4-[4-(4-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,06 g, 60,6%); R_f 0,44 Cf SM 0,79 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 9,47, 8,92 (2H, s, OH), 7,81 (1H, s, =CH), 7,43 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,24 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 6,89 (1H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 6,37 (1H, s, ArH), 6,26 (1H, d, $J = 9$ Hz, ArH). LCMS t_R 7,12, MS m/z 331/333 $[M + H]^+$.

Synthese von 4-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol

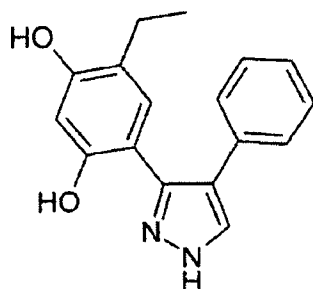


[0287] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on (0,5 g, 1,68 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). Das Rohprodukt wurde gesäut zum Erhalt von 4-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als blass gelben Farbstoff. (0,29 g, 55,3%); R_f 0,2 Cf SM 0,7 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,18, 9,42 (2H, s, OH), 7,77 (1H, s, =CH), 6,90 (4H, m, ArH), 6,38 (1H, s, ArH), 6,24 (1H, s, ArH),

3,71 (3H, s, CH₃), 3,59 (3H, s, CH₃). LCMS t_R 5,71, MS m/z 313 [M + H]⁺.

Synthese von 4-Ethyl-6-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol

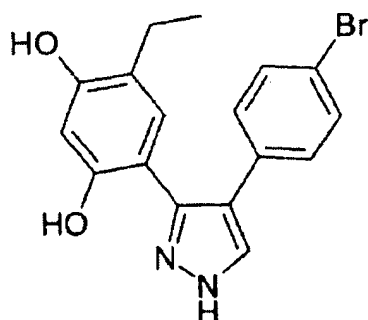


[0288] Dieses Verfahren wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Ethyl-7-hydroxy-3-phenylchromen-4-on (0,29 g, 1,1 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (20 ml). Das Rohprodukt wurde gesäult zum Erhalt von 4-Ethyl-6-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol als creme-farbigen Feststoff (0,23 g, 74,73%); R_f 0,7 Cf SM 0,9 Ethylacetat/Hexane (70/30).

δ_H (DMSO): 9,63, 9,43 (2H, s, OH), 7,62 (1H, s, =CH), 7,23 (5H, m, ArH), 6,96 (1H, s, ArH), 6,24 (1H, s, ArH), 2,36 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂), 0,78 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

LCMS t_R 7,29, MS m/z 281 [M + H]⁺.

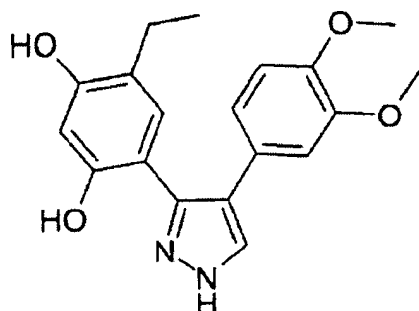
Synthese von 4-[4-(4-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol



[0289] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(4-Bromphenyl)-6-ethyl-7-hydroxychromen-4-on (0,13 g, 0,38 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). Das feste Rohprodukt wurde gesäult zum Erhalt von 4-[4-(4-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,0969 g, 71%); R_f 0,44 Cf SM 0,79 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 9,48 (2H, s, OH), 8,27 (1H, s, =CH), 7,53 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 6,91 (1H, s, ArH), 6,54, (1H, s, ArH), 2,49 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃). LCMS t_R 7,89, MS m/z 359/361 [M + H]⁺.

Synthese von 4-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol

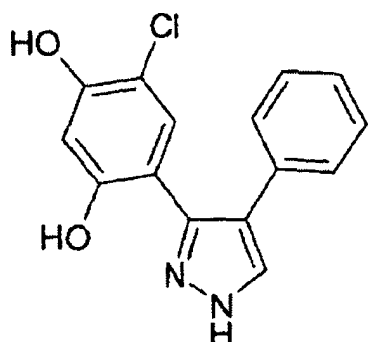


[0290] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-7-hydroxychromen-4-on (0,25 g, 0,77 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). Das feste Rohprodukt wurde gesäult zum Erhalt von 4-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,16 g, 61,1%); R_f 0,33 Cf SM 0,71 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,06, 9,36 (2H, s, OH), 7,81 (1H, s, =CH), 7,19 (4H, m, ArH), 6,47 (1H, s, ArH), 3,72 (3H, s, CH₃),

3,60 (3H, s, CH₃), 2,39 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂), 1,01 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃). LCMS t_R 6,57, MS m/z 341 [M + H]⁺.

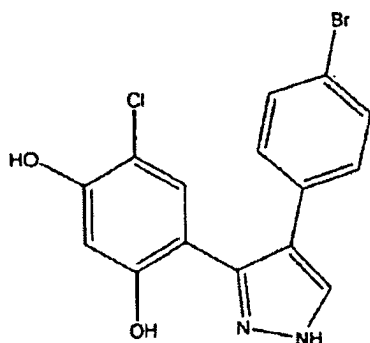
Synthese von 4-Chlor-6-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol



[0291] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-7-hydroxy-3-phenylchromen-4-on (0,4 g, 1,47 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). 4-Chlor-6-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzol-1,3-diol fiel aus beim Quenchen als blassgelber Stoff (0,37 g, 88%); R_f 0,3 Cf SM 0,7 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,16 (2H, 2 × s, OH), 7,86 (1H, s, =CH), 7,24 (5H, m, ArH), 7,03 (1H, s, ArH), 6,41 (1H, s, ArH). LCMS t_R 6,89, MS m/z 287/289 [M + H]⁺.

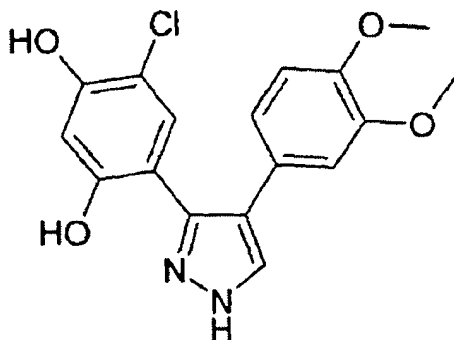
Synthese von 4-[4-(4-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol



[0292] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on (0,1 g, 0,28 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). 4-[4-(4-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol fiel beim Quenchen als weißer Feststoff aus (0,073g, 71,2%); R_f 0,34 Cf SM 0,55 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,47 (2H, 2 × s, OH), 7,88 (1H, s, =CH), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,05 (1H, s, ArH), 6,5 (1H, s, ArH). LCMS Einzelpeak t_R 7,56, MS m/z 365/367 [M + H]⁺.

Synthese von 4-Chlor-6-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol

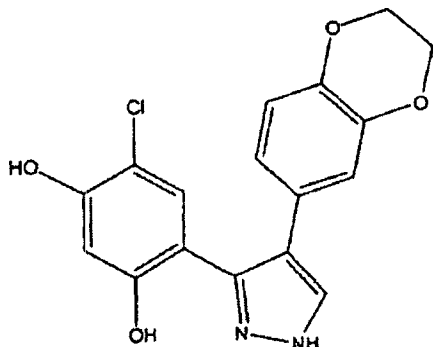


[0293] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on (0,2 g, 0,62 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). Das feste Rohprodukt wurde gesäult zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol

als weißen Feststoff (0,139 g, 65,1%); R_f 0,36 Cf SM 0,56 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,19, 10,02 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,83 (1H, s, =CH), 7,05 (1H, s, ArH), 6,84 (4H, m, ArH), 6,59 (1H, s, ArH), 3,72 (3H, s, CH₃), 3,61 (3H, s, CH₃). δ_C (DMSO): 115,8, 154,0, 148,8, 147,6, 137,2, 131,4, 126,7, 120,1, 119,4, 112,4, 111,5, 110,9, 109,9, 104,2 (ungesättigt), 55,8, 55,5 (CH₃). LCMS t_R 6,24, MS m/z 347/349 [M + H]⁺.

Synthese von 4-Chlor-6-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol

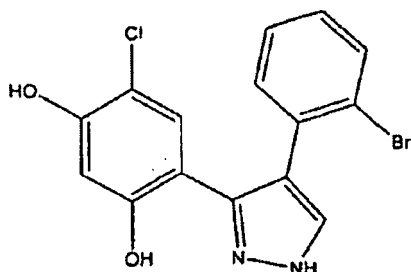


[0294] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-o-yl)-7-hydroxychromen-4-on (0,1 g, 0,30 mmol), Hydrazinhydrat (4 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert (2 $\times$ 30 ml), gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel entfernt zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als cremefarbenen Feststoff (0,031 g, 30%); R_f 0,6 Cf SM 0,8 Ethylacetat/Hexan (75/25).

δ_H (DMSO): 10,19, 9,91 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,78 (1H, s, =CH), 7,02 (1H, s, ArH), 6,75 (3H, m, ArH), 6,52 (1H, s, ArH).

LCMS t_R 6,56, MS m/z 345/347 [M + H]⁺.

Synthese von 4-[4-(2-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlor benzol-1,3 diol

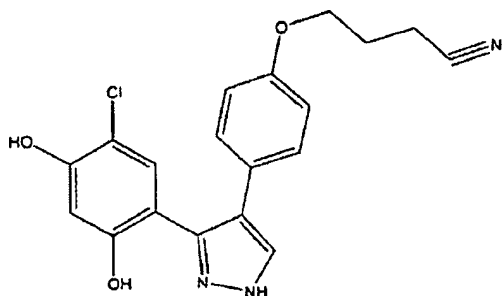


[0295] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(2-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on (0,4 g, 1,1 mmol), Hydrazinhydrat (10 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Lösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines gelben Öls, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-[4-(2-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,28 g, 70%); R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (80/20).

δ_H (DMSO): 10,17, 9,93 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,94 (1H, s, C=H), 7,54 (4H, m, ArH), 6,76 (1H, s, ArH), 6,51 (1H, s, ArH).

LCMS t_R 7,02, MS m/z 263/365 [M – H][–].

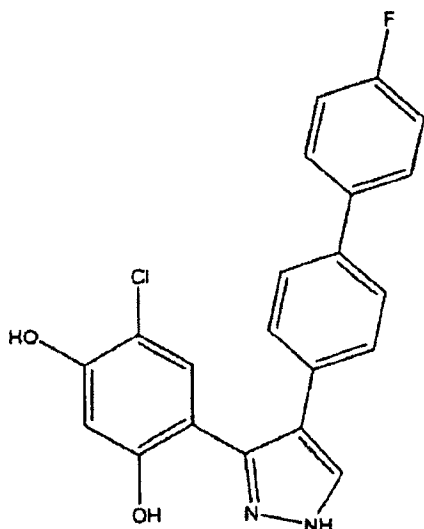
Synthese von 4-[4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy]butyronitril



[0296] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril (0,12 g, 0,34 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). Der beim Quenchen gebildete Niederschlag wurde abfiltriert zum Erhalt von 4-[4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy]butyronitril als weißen Feststoff (0,09 g, 71,6%); R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,19 (2H, s, OH), 7,78 (1H, s, =CH), 7,20 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,01 (1H, s, ArH), 6,88 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 6,43 (1H, s, ArH), 4,01 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,64 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,06 (2H, m, CH_2). LCMS t_R 6,47, m/z 370/372 $[M + H]^+$.

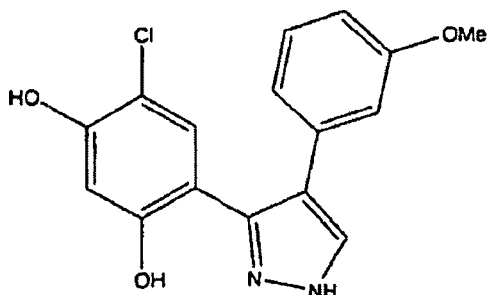
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



[0297] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7-hydroxychromen-4-on (0,12 g, 0,33 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,08 g, 63,7%).

δ_H (DMSO): 10,02, 9,88 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,90 (1H, s, =CH), 7,70 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,56 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,29 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,22 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,09 (1H, s, ArH), 6,63 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7,96, m/z 379/381 $[M - H]^-$.

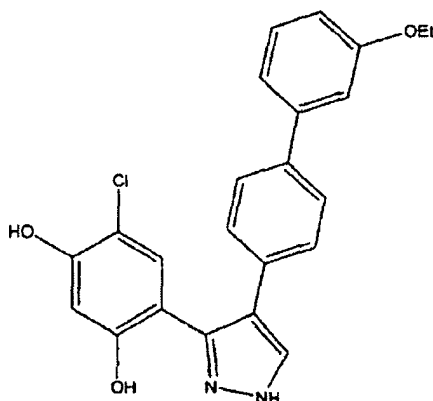
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol



[0298] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-7-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)chromen-4-on (1,0 g, 3,3 mmol), Hydrazinhydrat (87 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,48 g, 46%); R_f 0,5 Ethylacetat/Hexan (80/20).

δ_H (DMSO): 10,23, 9,94 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,88 (1H, s, C=CH), 7,22 (1H, t, ArH), 7,16 (1H, s, ArH), 6,91 (1H, d, ArH), 6,85 (1H, s, ArH), 6,73 (1H, d, ArH), 6,49 (1H, s, ArH), 3,66 (3H, s, OCH₃). δ_C (DMSO). LCMS t_R 6,72, m/z 317/319 [M + H]⁺.

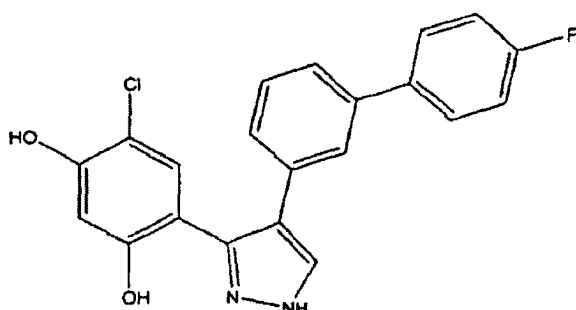
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(3'-ethoxybiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



[0299] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(3'-ethoxybiphenyl-4-yl)-7-hydroxychromen-4-on (0,2 g, 0,69 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines Öls.

MS m/z 407 [M – H][–].

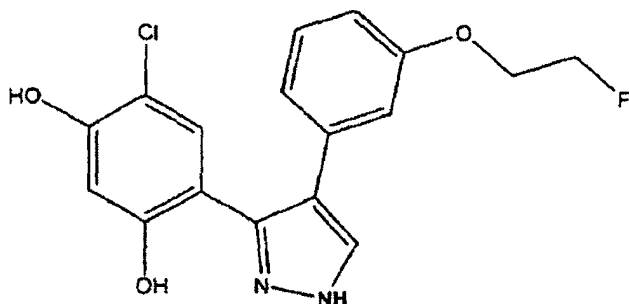
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(4'-fluorbiphenyl-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



[0300] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(4'-fluorbiphenyl-3-yl)-7-hydroxychromen-4-on (0,2 g, 0,54 mmol), Hydrazinhydrat (2,5 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(4'-fluorbiphenyl-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,13 g, 63,3%); R_f 0,2 cf SM 0,7 Ethylacetat/Hexan (80/20).

δ_H (DMSO): 10,24, 9,98 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,99 (1H, s, C=CH), 7,39 (8H, m, ArH), 7,10 (1H, s, ArH), 6,63 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7,86, MS m/z 381/383 [M – H][–].

Synthese von 4-Chlor-6-{4-[3-(2-fluorethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}benzol-1,3-diol

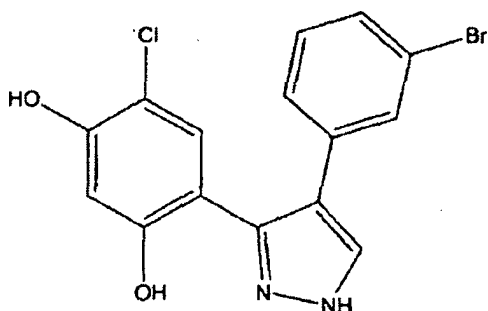


[0301] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-[3-(2-fluorethoxy)phenyl]-7-hydroxychromen-4-on (0,2 g, 0,6 mmol), Hydrazinhydrat (2,5 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-Chlor-6-{4-[3-(2-Fluorethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}benzol-1,3-diol als cremefarbener Feststoff (0,12 g, 57,3%); R_f 0,5 cf SM 0,85 Ethylacetat/Hexan (80/20).

δ_H (DMSO): 10,21, 9,92 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,87 (1H, s, C=CH), 7,02 (1H, s, ArH), 6,87 (4H, m, ArH), 6,60 (1H, s, ArH), 4,66 (2H, dt, CH_2), 4,15 (2H, dt, CH_2).

LCMS t_R 6,72, MS m/z 347/349 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

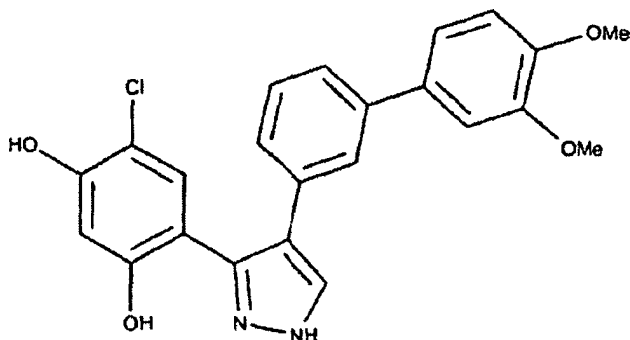
Synthese von 4-[4-(3-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlor benzol-1,3-diol



[0302] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(3-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on (0,25 g, 0,71 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines gelben Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-[4-(3-Bromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,21 g, 80,8%); R_f 0,8 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,29, 9,84 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,90 (1H, s, C=H), 7,48 (1H, s, ArH), 7,26 (3H, m, ArH), 7,07 (1H, s, ArH), 6,62 (1H, s, ArH). LCMS t_R 7,40, MS m/z 265/367/369 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

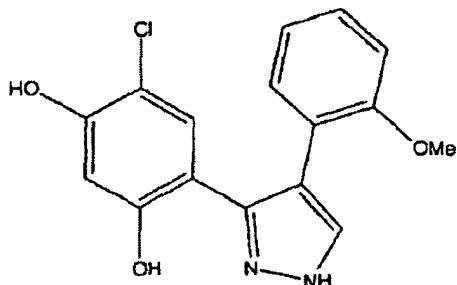
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(3',4'-dimethoxybiphenyl-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



[0303] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(3',4'-dimethoxybiphenyl-3-yl)-7-hydroxychromen-4-on (0,1 g, 0,24 mmol), Hydrazinhydrat (2,5 ml), Ethanol (10 ml).

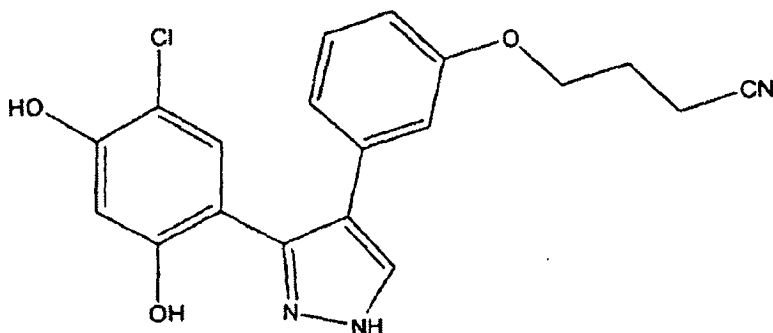
Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(3',4'-dimethoxybiphenyl-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als cremefarbenen Feststoff (0,05 g, 49,3,3%); R_f 0,3 cf SM 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30). LCMS t_R 6,27, MS m/z 423/425 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Synthese von 4-Chlor-6-[4-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol



[0304] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-7-hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)-chromen-4-on (2,0 g, 6,6 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff. R_f 0,8 Ethylacetat/Hexan (70/30). LCMS t_R 6,74, MS m/z 317/319 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

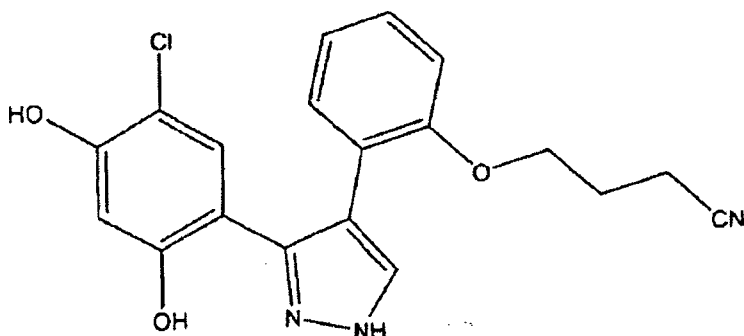
Synthese von 4-{3-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}-butyronitril



[0305] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-[3-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril (0,3 g, 0,84 mmol), Hydrazinhydrat (6 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-{3-[3-(5-chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}butyronitril als weißen Feststoff. R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,14, 9,82 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,80 (1H, s, =CH), 6,67 (6H, m, ArH), 3,89 (2H, t, J = 7 Hz, CH_2), 2,53 (2H, t, J = 7 Hz, CH_2), 1,93 (2H, m, CH_2). LCMS t_R 6,64, m/z 370/372 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

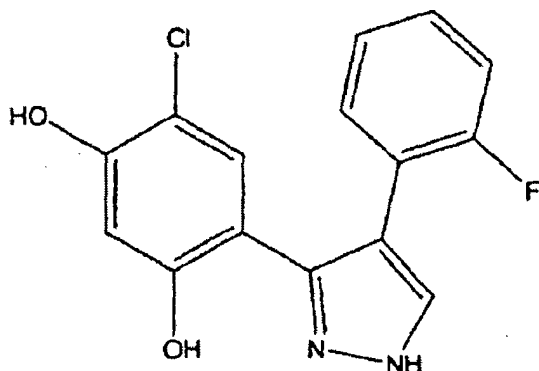
Synthese von 4-{2-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}butyronitril



[0306] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-[2-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril (0,1 g, 0,28 mol), Hydrazinhydrat (6 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines klaren Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-{2-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}butyronitril als cremefarbenen Feststoff. R_f 0,65 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,13 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,86 (1H, s, =CH), 6,89 (6H, m, ArH), 3,90 (2H, t, J = 7 Hz, CH_2), 2,24 (2H, t, J = 7 Hz, CH_2), 1,75 (2H, m, CH_2). LCMS t_R 6,71, m/z 370/372 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

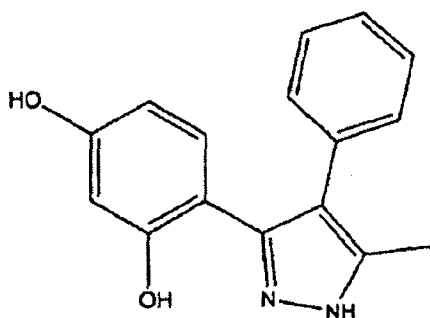
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol



[0307] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(2-fluorphenyl)-7-hydroxychromen-4-on (0,37 g, 1,27 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml), Ethanol (15 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines gelben Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,28 g, 72,4%); R_f 0,8 cf SM 0,9 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,21, 9,86 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,90 (1H, s, C=H), 7,17 (4H, m, ArH), 6,98 (1H, s, ArH), 6,57 (1H, s, ArH). LCMS t_R 6,84, MS m/z 303/305 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

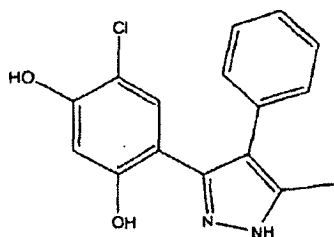
Synthese von 4-(5-Methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol



[0308] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on (0,5 g, 1,70 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml), Ethanol (10 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines gelben Öls, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-(5-Methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol als cremefarbenen Feststoff (0,37 g, 88%); R_f 0,7 Cf SM 0,8 Ethylacetat/Hexan (80/20).

δ_H (DMSO): 10,53, 9,37 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,29 (5H, m, ArH), 7,76 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6,32 (1H, s, ArH), 6,06 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 2,18 (3H, s, CH_3). δ_C (DMSO): 170,7, 158,4, 157,3, 134,6, 129,9, 128,7, 126,7, 116,8, 109,5, 106,5, 103,2 (nur 11 ungesättigte C-Peaks beobachtet), 21,1 (CH_3). LCMS t_R 6,54, MS m/z 267 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

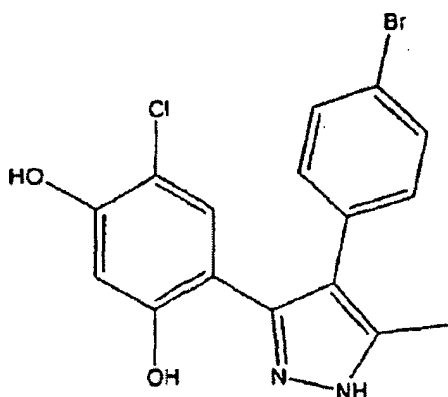
Synthese von 4-Chloro6-(5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol



[0309] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on (0,5 g, 1,75 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt 4-Chlor-6-(5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,27 g, 51,4%); R_f 0,55 Ethylacetat/Hexan (80/20)

δ_H (DMSO): 10,84, 10,13 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,33 (5H, m, ArH), 6,78 (1H, s, ArH), 6,52 (1H, s, ArH), 2,19 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 7,16, m/z 301/303 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

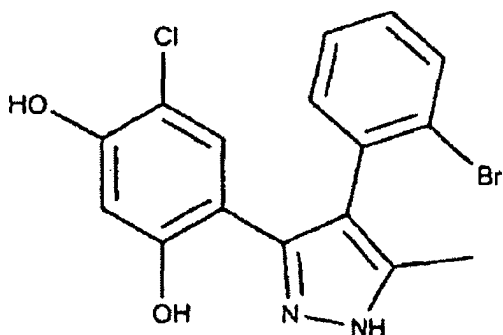
Synthese von 4-[4-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol



[0310] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on (0,5 g, 1,4 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). 4-[4-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol fiel aus als blassorangefarbener Feststoff (0,08 g, 63,7%); R_f 0,48 of SM 0,8 [Ethylacetat/Petrolether 40–60°C (80/20)].

δ_H (DMSO): 7,53 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,14 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,90 (1H, s, ArH), 6,49 (1H, s, ArH), 2,20 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 7,75, m/z 379/381 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

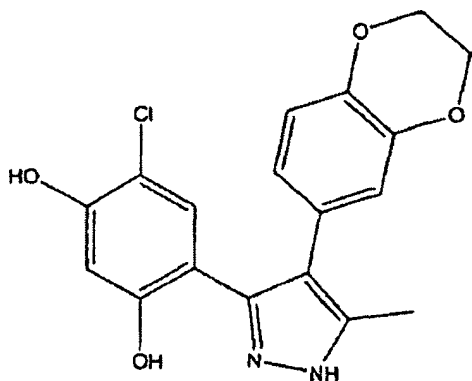
Synthese von 4-[4-(2-Bromphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol



[0311] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(2-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on (2,5 g, 6,9 mmol), Hydrazinhydrat (10 ml). 4-[4-(2-Bromphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol fiel aus als weißer Feststoff (0,53 g, 20,2%); R_f 0,5 cf SM 0,85 [Ethyl acetat/Petrolether 40–60°C (80/20)].

δ_H (DMSO): 10,21, 9,23 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,77 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,38 (3H, m, ArH), 6,69 (1H, s, ArH), 6,50 (1H, s, ArH), 2,06 (3H, s, CH_3). LCMS t_R 7,28, m/z 379/381 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

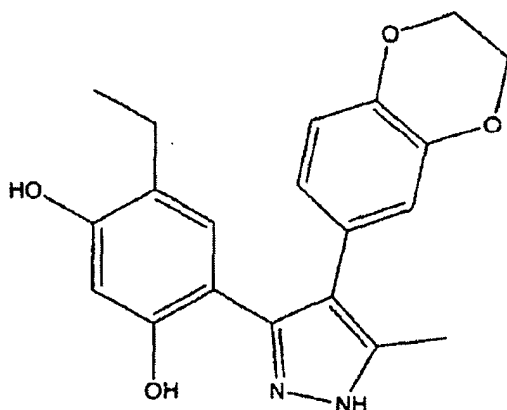
Synthese von 4-Chlor-6-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



[0312] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 6-Chlor-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on (0,2 g, 0,58 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol als weißen Feststoff (0,08 g, 63,7%).

δ_{H} (CDCl_3): 6,97 (1H, s, ArH), 6,88 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,69 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,62 (1H, s, ArH), 6,58 (1H, s, ArH), 4,25 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2$), 2,10 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} 6,85, m/z 357/359 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

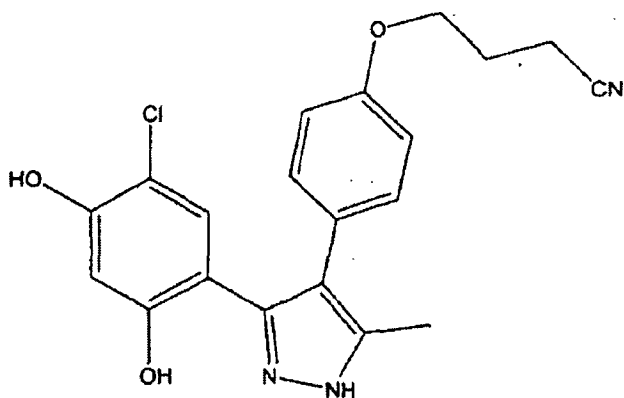
Synthese von 4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]-dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol



[0313] Die Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 3-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-6-ethyl-7-hydroxy-2-methylchromen-4-on (0,6 g, 1,77 mmol), Hydrazinhydrat (6 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt zum Erhalt eines gelben Öls, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von [4-(2, 3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol als klares Öl, das über eine Dauer von 1 Monat sich verfestigte (0,38 g, 60,9%); R_f 0,4 cf SM 0,6 Hexan/Ethylacetat/MeOH (8/4/1).

δ_{H} (DMSO): 10,85, 9,24 (2H, $2 \times$ s, OH), 6,76 (5H, m, ArH), 4,23 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2$), 2,05 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} 6,46, m/z 353/355 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

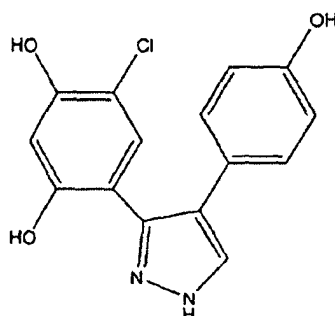
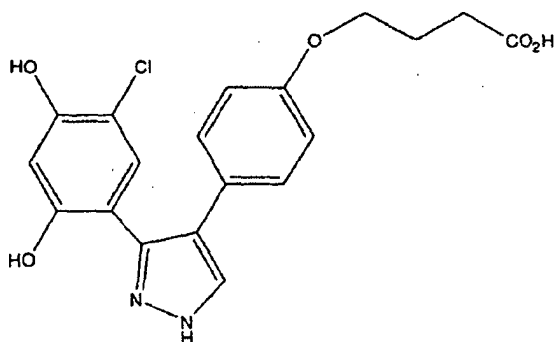
Synthese von 4-{4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}butyronitril



[0314] Diese Erfindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]butyronitril (0,55, 1,49 mmol), Hydrazinhydrat (6 ml). Die gequenchte Reaktionslösung wurde in Ethylacetat extrahiert, gewaschen (Wasser), getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt zum Erhalt eines braunen Öls, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde zum Erhalt von 4-{4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}butyronitril als weißen Feststoff (0,18 g, 31,5%); R_f 0,5 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,98, 10,13 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,13 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7,04 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,90 (4H, s, ArH), 6,24 (1H, s, ArH), 4,05 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,66 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,01 (2H, m, CH_2). LCMS t_R 6,72, m/z 384/386 $[M + H]^+$.

4-{4-[3-(5-Chloro-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}-buttersäure und 4-Chlor-6-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



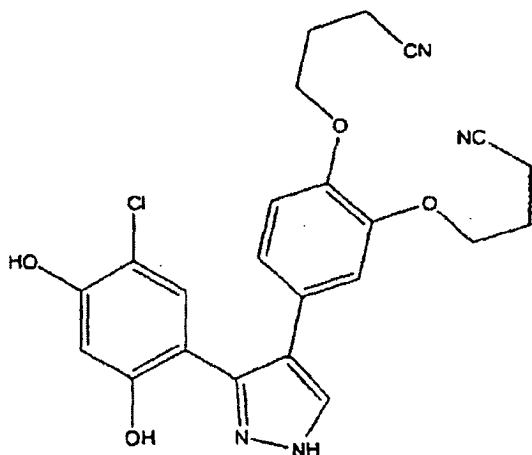
[0315] 4-{4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}butyronitril (11 mg, 0,03 mmol) wurde in 5 M HCl (2 ml) gelöst und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt, bevor es in Wasser gegossen und mit EtOAc (2 $\times$ 15 ml) extrahiert wurde. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und, was einen grau gefärbten Feststoff zurückließ. Der Feststoff enthielt die zwei Produkte, die unter Verwendung von präparativer DSC isoliert wurden, wobei mit EtOAc/Hexan/Essigsäure (70:30:1) eluiert wurde, zum Erhalt von 0,9 mg (12% Ausbeute) und 1,1 mg (12% Ausbeute) der jeweiligen Produkte als weiße kristalline Feststoffe.

4-{4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}buttersäure: δ_H (d_6 -Aceton) 10,59, 8,64 (2H, 2 $\times$ breites s, OH), 7,71 (1H, s, Het-H), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7,07 (1H, s, Ar-H), 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 6,46 (1H, s, Ar-H), 3,99 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{H}$), 2,41 (2H, t, $J = 6,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 21,97 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

LCMS $t_R = 6,53$, MS m/z 389,3 $[M + H]^+$.

4-Chlor-6-[4-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-benzol-1,3-diol: δ_H (d_6 -Aceton) 10,85, 8,59, 8,33 (3H, 2 $\times$ breites s, OH), 7,69 (1H, s, Het-H), 7,08 (3H, mAr-H), 6,78 (2H, d, Ar-H), 6,44 (1H, s, Ar-H). LCMS $t_R = 5,65$, MS m/z 303,3 $[M + H]^+$.

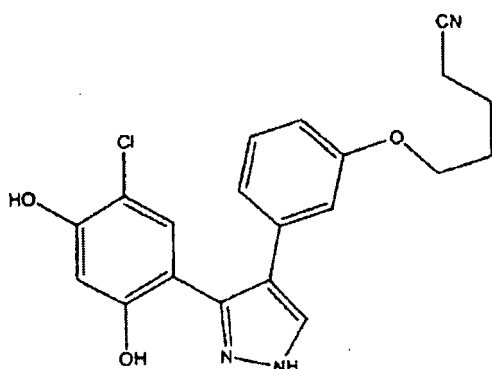
4-[4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(3-cyanopropoxy)phenoxy]butyronitril



[0316] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 4-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-2-(3-cyanopropoxy)phenoxy]butyronitril (0,12 g, 0,27 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). Der beim Quenchen gebildete Niederschlag wurde filtriert zum Erhalt von 4-[4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(3-cyanopropoxy)phenoxy]butyronitril als weißen Feststoff (0,11 g, 90,1%); R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30).

LCMS t_R 6,21, m/z 453/455 $[M + H]^+$.

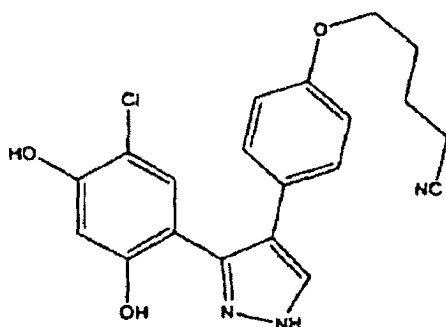
5-{3-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}pentannitril



[0317] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben synthetisiert. 5-[3-(6-chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]pentannitrile (0,1 g, 0,27 mol), Hydrazinhydrat (5 ml). Der beim Quenchen gebildete Niederschlag wurde filtriert zum Erhalt von 5-{3-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}pentannitrile als weißen Feststoff (0,09 g, 87,0%); R_f 0,6 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,14 (2H, s, OH), 7,72 (1H, s, =CH), 6,96 (6H, m, ArH), 3,90 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,45 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,68 (4H, m, $-(CH_2)_2-$). LCMS t_R 6,63, m/z 384/386 $[M + H]^+$.

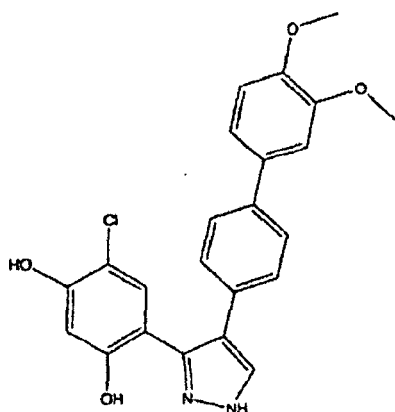
5-{4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}pentannitril



[0318] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie in Abschnitt 1.1.5.1 beschrieben synthetisiert. 5-[4-(6-Chlor-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)phenoxy]pentannitril (0,1 g, 0,27 mmol), Hydrazinhydrat (5 ml). Der beim Quenchen gebildete Niederschlag wurde filtriert zum Erhalt von 5-{3-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}pentannitril als weißen Feststoff (0,08 g, 77%); R_f 0,65 Ethylacetat/Hexan (70/30).

δ_H (DMSO): 10,16 (2H, s, OH), 7,80 (1H, s, =CH), 6,90 (6H, m, ArH), 3,84 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,46 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,65 (4H, m, $-(CH_2)_2-$). LCMS t_R 6,83, m/z 384/386 $[M + H]^+$.

4-Chlor-6-[4-(3',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol

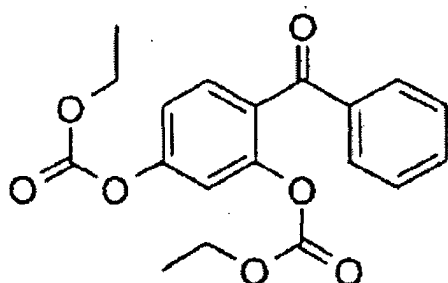


[0319] Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie oben beschrieben hergestellt.

δ_H (DMSO): 10,23, 9,89 (2H, 2 $\times$ s, OH), 7,78 (1H, s, =CH), 7,17 (9H, m, ArH), 3,83, 3,78 (6H, 2 $\times$ s, 2 $\times$ CH_3). LCMS t_R 7,33, m/z 423/425 $[M + H]^+$.

Die folgenden Reaktionen beziehen sich auf Schema 15: Synthese von Benzyl-Zwischenprodukt für Beispiel 104

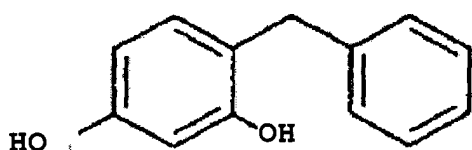
Carbonsäure-2-benzoyl-5-ethoxycarbonyloxyphenylesterethylester



[0320] Triethylamin (10 ml, 72,2 mmol) wurde zu einer Lösung von 2,4-Dihydroxybenzophenon (1) (5,4 g, 23,3 mmol) in THF (50 ml) gegeben und die Lösung auf 0°C gekühlt. Ethylchlorformiat (6,9 ml, 72,2 mmol) wurde langsam zugegeben und die Suspension ca. 30 min bei 0°C und ca. 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (150 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Diethylether (150 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (2 $\times$ 150 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt von 4-Benzylbenzol-1,3-diol als blassgrünes Gummi, das sich beim Stehen verfestigte (8,2 g).

LC-Retentionszeit 2,73 Minuten $[M + H]^+$ 359,2 (Laufzeit 3,75 min)

δ (Chloroform-d) 7,7 (m 2ArH) 7,5 (m 2ArH) 7,35 (m 2ArH) 7,15 (m 2ArH) 4,25 (q J 7,1 Hz 2 CH_2) 4,05 (q J 7,1 Hz 2 CH_2) 1,35 (t J 7,1 Hz 3 CH_3) 1,15 (t J 7,1 Hz 3 CH_3)



4-Benzylbenzol-1,3-diol

[0321] Eine Lösung aus Natriumborhydrid (1,85 g, 49 mmol) in Wasser (30 ml) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von Carbonsäure-2-benzoyl-5-ethoxycarbonyloxyphenylesterethylester (3,6 g, 10 mmol) in THF (30 ml) gegeben. Die Mischung wurde ca. 60 min bei 0°C und ca. 60 h bei Raumtemperatur gerührt zum Erhalt einer blassroten Suspension. Wasser (150 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Diethylether (150 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (2 × 100 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt eines blassgelben Gummis. Das Gummi wurde mit wässrigem Natriumhydroxid (20 ml, 10%) aufgenommen und die Lösung ca. 60 min zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abkühlen gelassen und mit Salzsäure (5 ml, 37%) angesäuert. Die Mischung wurde mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (3 × 40 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt von 4-Benzylbenzol-1,3-diol als dunkelrotes Gummi (2,1 g).

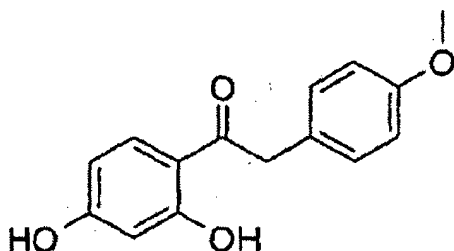
LC-Retentionszeit 2,28 min $[M + H]^+$ kein Ion (Laufzeit 3,75 min)

δ (Chloroform-d) 7,2 (m 3ArH) 7,1 (m 2ArH) 6,85 (d J 8,1 Hz ArH) 6,3 (d J 8,1 Hz ArH) 6,2 (s ArH) 3,85 (s 2CH₂)

Die folgenden Reaktionen beziehen sich auf Schema 10:

Allgemeine Synthese von Dihydroxyphenylketonen für Beispiele 64, 92–96, 104, 140

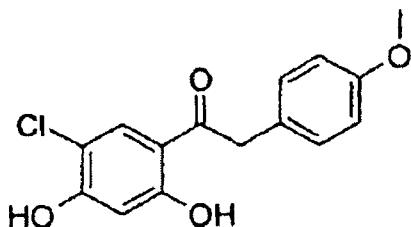
1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon



[0322] Resorcinol (4,4 g, 40 mmol) und 4-Methoxyphenylethansäure (6,6 g, 40 mmol) in Bortrifluorid. Etherat (25 ml, 0,2 mol) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre ca. 90 min auf 90°C erwärmt zum Erhalt einer blassroten Lösung. Die Lösung wurde abkühlen gelassen und in wässriges Natriumacetat (200 ml, 10%) gegossen und die Mischung gerührt zum Erhalt eines blassgelben Niederschlags. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die Feststoffe wurden in Ethylacetat (250 ml) aufgenommen und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt einer halbfesten Substanz. Verreiben mit Diethylether (100 ml) ergab das 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-ethanon als blassorangen Feststoff, getrocknet im Vakuum (2,2 g) LC-Retentionszeit 2,39 min $[M + H]^+$ 259,2 (Laufzeit 3,75 min)

δ (DMSO-d₆) 7,95 (d J 8,9 Hz ArH) 7,2 (d J 8,7 Hz 2ArH) 6,9 (d J 8,7 Hz 2ArH) 6,4 (d J 9,9 ArH) 6,25 (s ArH) 4,2 (s 2CH₂) 3,75 (s 3OCH₃)

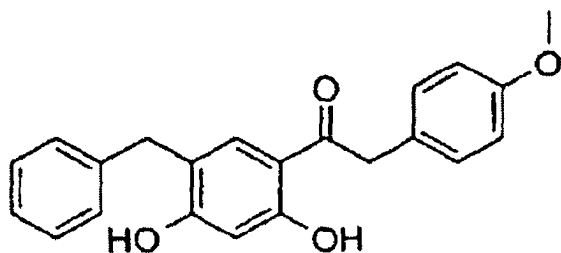
Ähnlich ergab 4-Chlorresorcinol 1-(5-Chloro-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon



LC-Retentionszeit 2,74 min $[M + H]^+$ 293,2 (Laufzeit 3,75 min)

δ (DMSO-d₆) 7,65 (s ArH) 7,0 (d J 8,7 Hz 2ArH) 6,7 (d J 8,7 Hz 2ArH) 5,45 (s ArH) 3,7 (s 2CH₂) 3,5 (s 3OCH₃)

4-Benzylbenzol-1,3-diol ergab 1-(5-Benzyl-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon

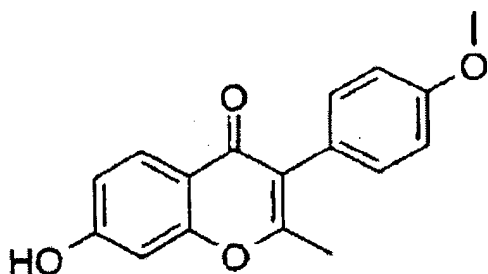


LC-Retentionszeit 2,78 min $[M + H]^+$ 349,3 (Laufzeit 3,75 min)

δ (Chloroform- d) 7,4 (s ArH) 7,3–7,0 (m 5ArH) 6,95 (d J 8,7 Hz 2ArH) 6,75 (d J 8,7 Hz 2ArH) 6,25 (s ArH) 3,95 (s $2CH_2$) 3,8 (s $2CH_2$) 3,7 (s $3OCH_3$)

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 11. Allgemeine Synthese von 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-onen für Beispiele 64, 92–96, 104, 140

7-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylchromen-4-on

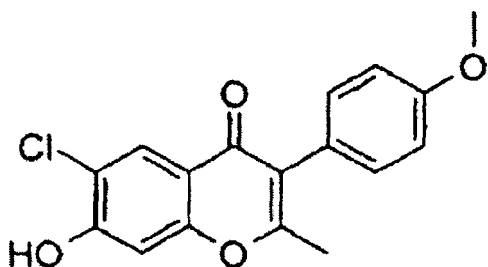


[0323] Essigsäureanhydrid (3 ml, 30 mmol) wurde zu einer Suspension aus Kaliumcarbonat (4,0 g, 29 mmol) und 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (1,95 g, 7,5 mmol) in DMF (10 ml) gegeben und die resultierende Suspension ca. 90 min auf 115°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt gelassen und in Wasser (200 ml) gegossen zum Erhalt eines cremefarbenen Niederschlags. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und mit Wasser (100 ml) und Diethylether (2×40 ml) gewaschen zum Erhalt von 7-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylchromen-4-on als cremefarbenes Pulver, getrocknet im Vakuum (1,65 g).

LC-Retentionszeit 2,26 min $[M + H]^+$ 283,2 (Laufzeit 3,75 min)

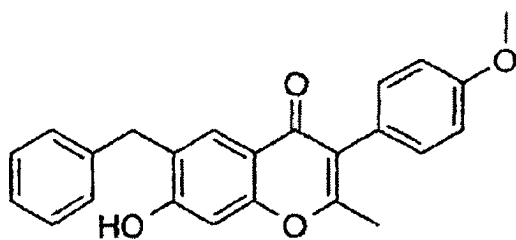
δ (DMSO- d_6) 7,8 (d J 8,7 Hz ArH) 7,2 (d J 8,8 Hz 2ArH) 7,0 (d J 8,8 Hz 2ArH) 6,9 (d J 8,7 ArH) 6,8 (s ArH) 3,8 (s $3OCH_3$) 2,2 (s $3CH_3$)

Ähnlich ergab 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylchromen-4-on.



LC-Retentionszeit 2,33 min $[M + H]^+$ 317,2 (Laufzeit 3,75 min)

δ_H (DMSO- d_6) 8,0 (s ArH) 7,3 (d J 8,7 Hz 2ArH) 7,15 (s ArH) 7,1 (d J 8,7 Hz 2ArH) 3,9 (s $3OCH_3$) 2,35 (s $3CH_3$)



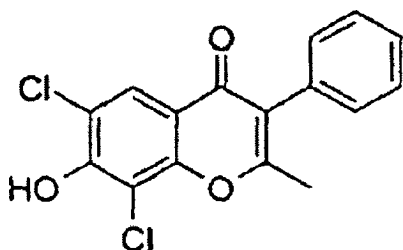
7-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-chromen-4-on ergab. 6-Benzyl-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-chromen-4-on

LC-Retentionszeit 2,57 min $[M + H]^+$ 373,3 (Laufzeit 3,75 min)

δ (DMSO- d_6) 7,7 (s ArH) 7,4–7,2 (m 5ArH) 7,15 (d J 8,8 Hz 2ArH) 6,95 (d J 8,8 Hz 2ArH) 6,9 (s ArH) 4,0 (s 2CH₂) 3,8 (s 3OCH₃) 2,25 (s 3CH₃)

Die folgende Reaktion betrifft Schema 16: Synthese von Dichlor für Beispiel 139

6,8-Dichlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on



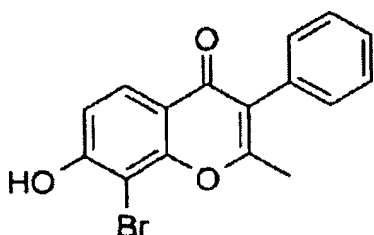
[0324] N-Chlorsuccinimid (0,27 g, 2 mmol) wurde zu einer Lösung von 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-chromen-4-on (0,29 g, 1 mmol) in DMF (4 ml) gegeben und die Lösung ca. 3 h und ca. 3 h bei 50°C gerührt. Die resultierende Lösung wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (5 × 50 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt eines dunkelgelben Öls. Verreiben mit Hexan ergab 6,8-Dichlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on als blassorangenes Pulver, getrocknet im Vakuum (0,19 g).

LC-Retentionszeit 2,52 min $[M + H]^+$ 323,1 (Laufzeit 3,75 min)

δ (Chloroform- d) 8,1 (s ArH) 7,5–7,3 (m 3ArH) 7,3–7,15 (m 2ArH) 2,3 (s 3CH₃)

Die folgende Reaktion betrifft Schema 17: Synthese von Bromflavon für Beispiel 135

8-Brom-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on



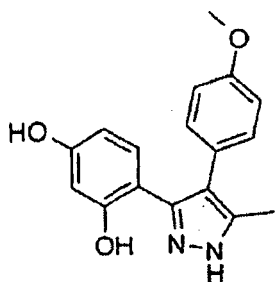
[0325] N-Bromsuccinimid (2,0 g, 11,2 mmol) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on (2,5 g, 10 mmol) in DMF (20 ml) gegeben und die Lösung ca. 24 h gerührt zum Erhalt einer orangefarbenen Suspension. Die Suspension wurde in Wasser (200 ml) gegossen zum Erhalt eines blassrosa Niederschlags; Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und mit Wasser gewaschen. Feststoffe wurden aus Ethanol umkristallisiert zum Erhalt von 8-Brom-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on als cremefarbenen Feststoff (1,95 g).

LC-Retentionszeit 2,39 min $[M + H]^+$ 333,1 (Laufzeit 3,75 min)

δ (DMSO- d_6) 7,75 (d J 8,8 Hz ArH) 7,4–7,2 (m 3ArH) 7,15 (m 2ArH) 6,95 (d J 8,8 Hz ArH) 2,15 (s 3CH₃)

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 13. Pyrazolsynthese für Beispiele 64, 92–96, 104, 140

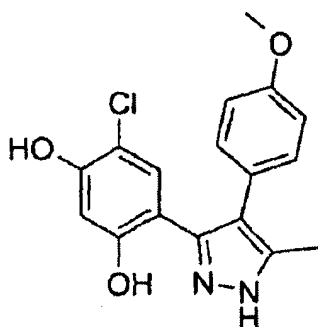
4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol



[0326] Hydrazinhydrat (2 ml, ~ 55%) wurde zu einer Suspension von 7-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylchromen-4-on (0,57 g, 2 mmol) in Ethanol (15 ml) gegeben und die Mischung unter Rückfluss ca. 5 h erhitzt zum Erhalt einer blassbraunen Lösung. Die Lösung wurde abkühlen gelassen und eingengt zum Erhalt eines blassgelben Feststoffs; die Feststoffe wurden mit Wasser gewaschen, zum Erhalt des Pyrazols als cremefarbenen Feststoff, getrocknet im Vakuum (0,45 g). Die Probe wurde aus kochendem Toluol umkristallisiert zum Erhalt von 4-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol als blassbraunen kristallinen Feststoff, gewaschen mit Hexan, getrocknet im Vakuum.

LC-Retentionszeit 2,16 min $[M + H]^+$ 297,2 (Laufzeit 3,75 min)

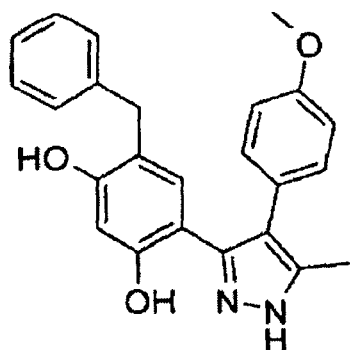
δ (Aceton- d_6) 7,2 (d J 8,8 Hz 2ArH) 7,0 (d J 8,8 Hz 2ArH) 6,9 (d J 8,6 Hz ArH) 6,35 (s ArH) 6,1 (d J 8,7 Hz ArH) 3,85 (s $3OCH_3$) 2,2 (s $3CH_3$)



Ähnlich ergab 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylchromen-4-on 4-Chlor-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol.

LC-Retentionszeit 2,34 min $[M + H]^+$ 331,2 (Laufzeit 3,75 min)

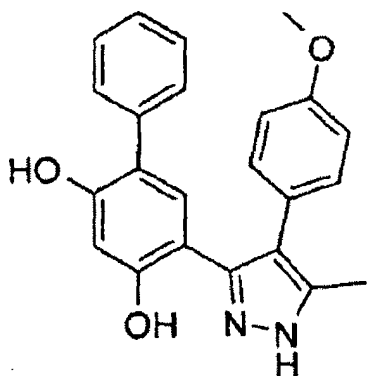
δ (Aceton- d_6) 7,25 (d J 8,8 Hz 2ArH) 7,15 (d J 8,8 Hz 2ArH) 7,1 (s ArH) 6,5 (s ArH) 3,85 (s $3OCH_3$) 2,2 (s $3CH_3$)



6-Benzyl-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylchromen-4-on ergab 4-Benzyl-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol.

LC-Retentionszeit 2,57 min $[M + H]^+$ 387,3 (Laufzeit 3,75 min)

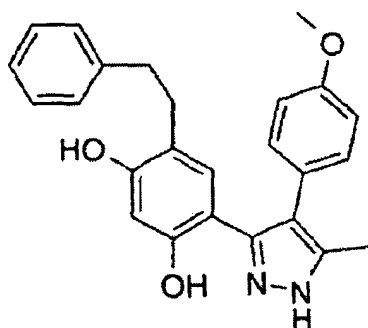
δ (Aceton- d_6) 7,15–6,9 (m 9ArH) 6,75 (s ArH) 6,3 (s ArH) 3,75 (s $3OCH_3$) 2,45 (br s $4CH_2$) 2,15 (s $3CH_3$)



7-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-6-phenylchromen-4-on ergab 5-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl] biphenyl-2,4-diol.

LC-Retentionszeit 2,49 min $[M + H]^+$ 373,3 (Laufzeit 3,75 min)

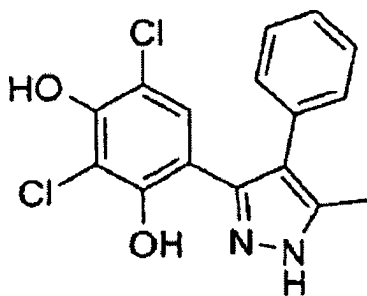
δ (Aceton- d_6) 7,3–7,05 (m 10ArH) 6,5 (s ArH) 3,85 (s 3OCH₃) 2,2 (s 3CH₃)



7-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-6-phenethylchromen-4-ergab 4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-phenethylbenzol-1,3-diol.

LC-Retentionszeit 2,64 min $[M + H]^+$ 401,3 (Laufzeit 3,75 min)

δ (Aceton- d_6) 7,15–6,9 (m 9ArH) 6,8 (s ArH) 6,4 (s ArH) 3,8 (s 3OCH₃) 3,55 (s 2CH₂) 2,15 (s 3CH₃)

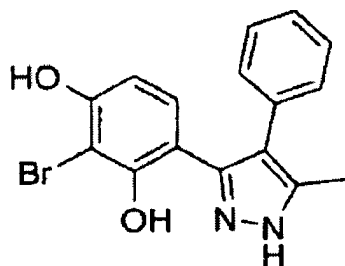


6,8-Dichlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on ergab 2,4-Dichlor-6-(5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol.

LC-Retentionszeit 2,56 min $[M + H]^+$ 337,2 (Laufzeit 3,75 min)

δ (Aceton- d_6) 7,45–7,5 (m 3ArH) 7,15 (m 2ArH) 6,95 (s ArH) 2,25 (s 3CH₃)

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 18: Synthese von Bromresorcinolen für Beispiele 93, 135, 140

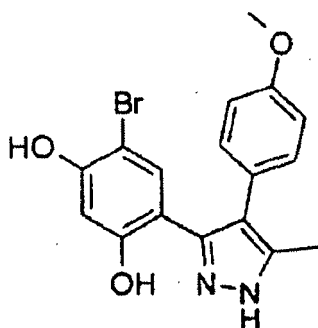


8-Brom-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on ergab 2-Brom-4-(5-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)benzol-1,3-diol.

LC-Retentionszeit 2,4 min $[M + H]^+$ 347,2 (Laufzeit 3,7 5 min)

δ (Aceton- d_6) 7,5–7,35 (m 3ArH) 7,3 (m 2ArH) 6,85 (d J 8,6 Hz ArH) 6,25 (d J 8,6 Hz ArH) 2,2 (s 3CH₃)

4-Brom-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol

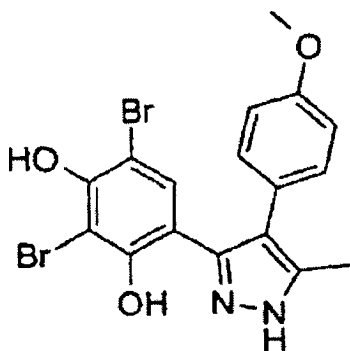


[0327] Benzyltrimethylammoniumtribromid (4,0 g, 10,2 mmol) wurde portionsweise zu einer Suspension von 4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol (2,95 g, 10 mmol) in Dichlormethan (50 ml) gegeben und die Lösung ca. 90 min gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (3 × 50 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt eines blassgelben Feststoffs. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel durch Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:2) gereinigt zum Erhalt von 4-Brom-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol (1,75 g).

LC-Retentionszeit 2,37 min $[M + H]^+$ 375,1 (Laufzeit 3,75 min) δ

(Aceton- d_6) 7,25 (d J 8,8 Hz 2ArH) 7,2 (s ArH) 7,1 (d J 8,8 Hz 2ArH) 6,55 (s ArH) 3,9 (s 3OCH₃) 2,2 (s 3CH₃)

Ähnlich:



2,4-Dibrom-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol (0,14 g)

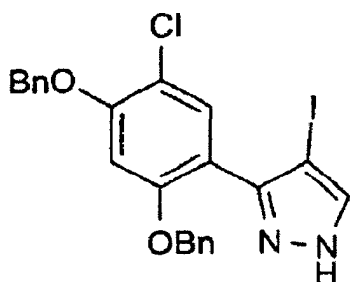
LC-Retentionszeit 2,59 min $[M + H]^+$ 455,1 (Laufzeit 3,75 min) (Aceton- d_6) 7,25 (d J 8,8 Hz 2ArH) 7,2 (s ArH)

7,1 (d J 8,8 Hz 2ArH) 3,85 (s 3OCH₃) 2,2 (s 3CH₃)

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 21: Synthese von Fluoreszenzproben für Beispiele 105, 106

[0328] 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1H-pyrazol wurde gemäß oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

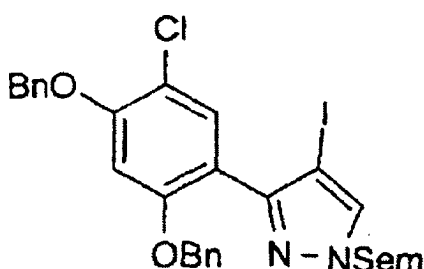
3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-1H-pyrazol



[0329] Zu einer Mischung von 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1H-pyrazol (4,06 g 10,05 mmol) in DCM (50 ml) wurde N-Iodsuccinimid (2,35 g, 10,45 mmol) auf einmal gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und dann zwischen Wasser und DCM geteilt. Die organische Lösung wurde mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung, dann Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet zum Erhalt einer gelben kristallinen Masse, die verrieben wurde mit Ethylacetat durch allmähliche Zugabe unter Rühren von Hexanen zum Erhalt von 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-1H-pyrazol (5,21 g, 97%).

LC-Retentionszeit 2,93 min, $[M + H]^+$ 517.

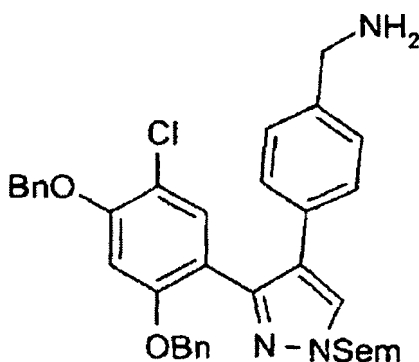
3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol



[0330] Zu einer Mischung von 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-1H-pyrazol (4,46 g, 8,63 mmol) und Cäsiumcarbonat (8,43 g, 25,88 mmol) in DMF (50 ml) wurde 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (2,29 ml, 12,94 mmol) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor sie zwischen Wasser und DCM geteilt wurde. Die organische Lösung wurde mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen und im Vakuum eingedunstet zum Erhalt eines gelben Öls, das durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexanen und Ethylacetat als Eluent gereinigt wurde, was 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol als klares farbloses Öl ergab (4,44 g, 80%).

LC-Retentionszeit 3,24 min, $[M + H]^+$ 647.

4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzylamin

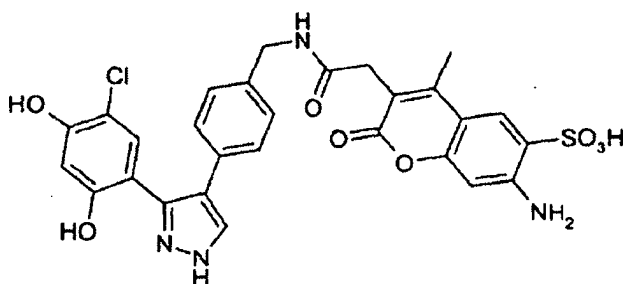


[0331] Zu einer Mischung von 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-1-(2-trimethylsilanylethoxyme-

thyl)-1H-pyrazol (0,1 g, 0,15 mmol) in DMF (3 ml) wurde 4-Aminomethylboronsäure (0,028 g, 0,30 mmol) gegeben. 1 M Natriumbicarbonatlösung (0,5 ml, 0,5 mmol) wurde dann zugegeben, gefolgt durch Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium-II (0,011 g, 0,015 mmol). Die Mischung wurde entgast und dann auf 150°C für 600 Sekunden unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die Mischung wurde dann im Vakuum eingedunstet und durch Säulenchromatographie gereinigt unter Verwendung von Dichlormethan und Methanol als Eluent zum Erhalt von 4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzylamin (0,025 g, 26%).

LC-Retentionszeit 2,59 min, $[M + H]^+$ 626.

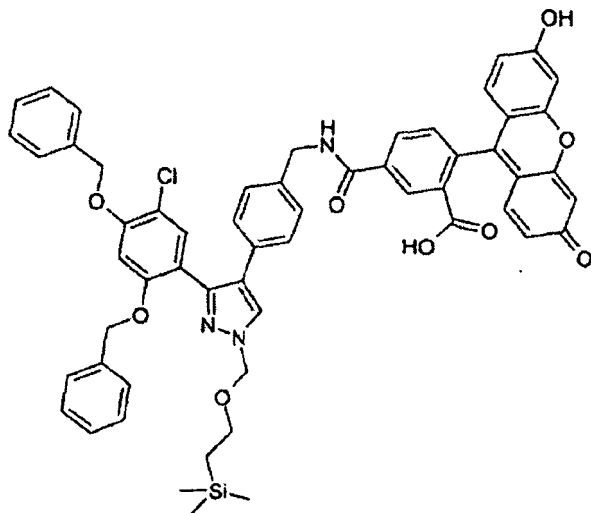
4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzylamin



[0332] Zu einer Mischung von 4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzylamin (0,0076 g, 0,012 mmol) und Triethylamin (0,005 ml, 0,036 mmol) in DCM (1 ml) wurde (7-Amino-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl)essigsäure-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylester (0,005 g, 0,0121 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde Bortrichlorid (1 M in DCM, 0,06 ml, 0,06 mmol) zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren wurde die Mischung durch Zugabe von Wasser (0,5 ml) gequenchet, dann im Vakuum eingedunstet zum Erhalt eines weißen Pulvers, das durch präparative LCMS gereinigt wurde zum Erhalt von 4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzylamin als weißes Pulver (0,0018 g, 27%).

LC-Retentionszeit 1,80 min, $[M + H]^+$ 611.

N-4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzyl)-6-(6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)isophthalsäure

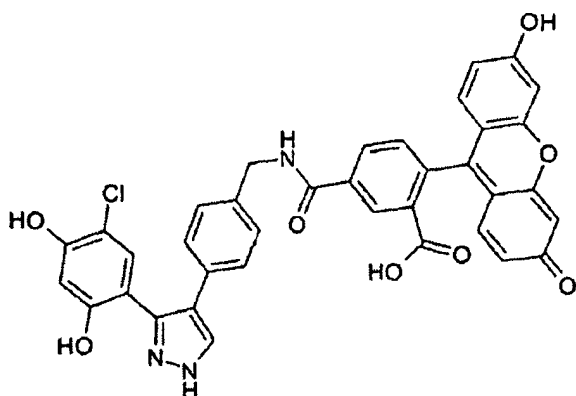


[0333] Zu einer Lösung von 4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzylamin (0,02 g, 0,03 mmol) und Triethylamin (0,02 ml, 0,15 mmol) in DCM (1 ml) wurde 4-(6-Hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)-isophthalsäure-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylester (0,016 g, 0,03 mmol) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt, dann im Vakuum eingedunstet. Die Mischung wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat und Hexanen als Eluent gereinigt zum Erhalt von

N-4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzyl)-6-(6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)isophthalsäure als gelben Feststoff (0,0126 g, 40%).

LC-Retentionszeit 3,16 min, $[M + H]^+$ 983.

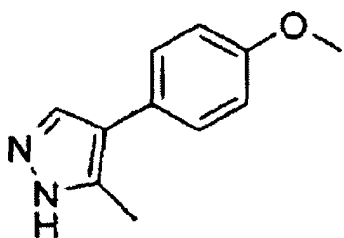
N-4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzyl)-6-(6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)isophthalamidsäure



[0334] Zu einer Mischung von N-4-[3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzyl)-6-(6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)isophthalsäure (0,0126 g, 0,013 mmol) in DCM (1 ml) wurde Bortrichlorid (1 M in DCM, 0,06 ml, 0,06 mmol) zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren wurde die Mischung durch Zugabe von Wasser (0,5 ml) gequencht, dann im Vakuum eingeeengt zum Erhalt eines gelben Pulvers, das durch präparative LCMS gereinigt wurde zum Erhalt von N-{4-[3-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzyl}-6-(6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)isophthalamidsäure als gelbes Pulver (0,00285 g, 32%). LC-Retentionszeit 2,21 min, $[M + H]^+$ 675.

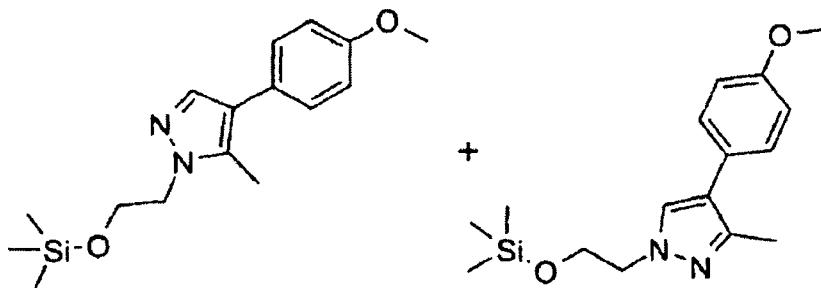
Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 20: Synthese von 4'-Fluor-2'-phenol für Beispiele 148, 151, 152

(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



[0335] Zu p-Methoxyphenylacetone (1 Äq) wurde Dimethylformamid-dimethylacetal (1,5 Äq) gegeben und die Mischung unter Rückfluss über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethanol verdünnt. Hydrazinhydrat wurde zugegeben (3 Äq) und das Ganze wurde über Nacht auf 85°C erwärmt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und zwischen EtOAc und Wasser geteilt. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt von 4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol als weißen Feststoff. LC-Retentionszeit 2,017 min $[M + H]^+$ 189,2

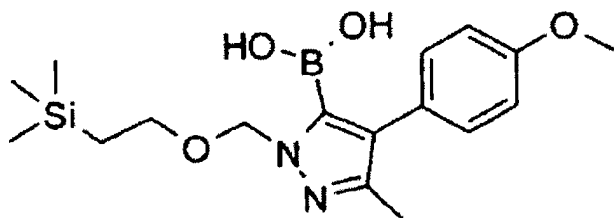
4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol und 4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol



[0336] 4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol (1 Äq) wurde mit DMF aufgenommen und unter N_2 auf 0°C gekühlt. Cäsiumcarbonat (1 Äq) wurde zugegeben und die Lösung 5 min gerührt. 2-(Trimethylsilyl)ethoxyme-

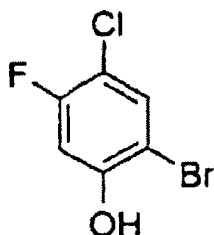
thylchlorid (0,95 Äq) wurde zugetropft und das Gesamte 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und EtOAc geteilt. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt eines Gummis. Dieses wurde durch Flash-Chromatographie (8:1 Hexan:EtOAc) gereinigt zum Erhalt von 4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol und 4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol als eine Mischung von Isomeren.
LC-Retentionszeit 2,868 min $[\text{M} + \text{H}]^+ 319,3$

4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-5-borsäure



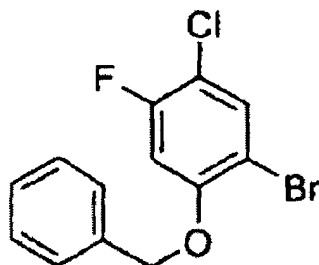
[0337] Eine Mischung von 4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol und 4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol (1 Äq) wurde mit THF aufgenommen und unter Stickstoff auf -78°C gekühlt. $n\text{BuLi}$ (1,2 Äq) wurde zugetropft und das Gesamte 30 min gerührt. Triisopropylborat (2,5 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gequench und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt eines Gummis. Dieses wurde durch Flash-Chromatographie (9:1 Hexan:EtOAc) gereinigt zum Erhalt von 4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol-5-borsäure als ein Öl.
LC-Retentionszeit 2,538 min $[\text{M} + \text{H}]^+ 363,3$

2-Brom-4-chlor-5-fluorphenol



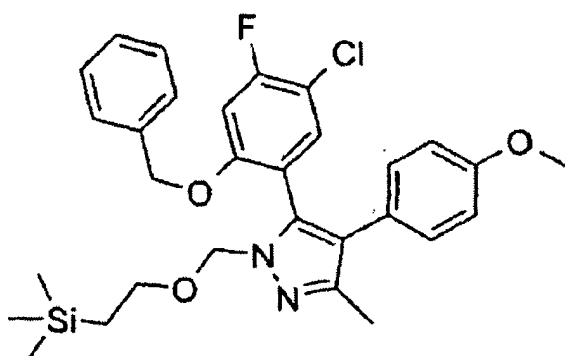
[0338] 4-Chlor-3-fluorphenol wurde wie in JOC 1997, 62, 4504–4506 beschrieben behandelt zum Erhalt von 2-Brom-4-chlor-5-fluorphenol als Gummi.
LC-Retentionszeit 2,468 min; die Probe lässt sich nicht ionisieren.

1-Benzyloxy-2-brom-4-chlor-5-fluorbenzol



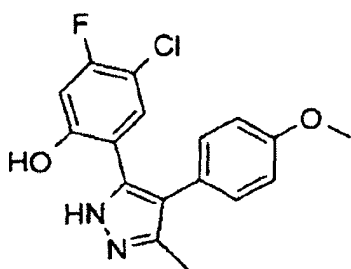
[0339] 2-Brom-4-chlor-5-fluorphenol (1 Äq) wurde mit DMF aufgenommen. Cäsiumcarbonat (2,5 Äq) wurde zugegeben und die Lösung 5 min gerührt. Benzylbromid (1,05 Äq) wurde zugegeben und das Gesamte 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Kochsalzlösung verdünnt und in Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt von 1-Benzyloxy-2-brom-4-chlor-5-fluorbenzol als ein Öl, das sich beim Stehenlassen verfestigt.
LC-Retentionszeit 2,930 min; die Probe lässt sich nicht ionisieren.

5-(2-Benzyloxy-5-chlor-4-fluorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol



[0340] 1-Benzyloxy-2-brom-4-chlor-5-fluorbenzol (1,5 Äq) wurde mit Ethylglykoldimethylether aufgenommen und mit Stickstoff entgast. Beispiel 3 (1 Äq) wurde zugegeben und die Lösung mit dem gleichen Volumen 1 M Na_2CO_3 verdünnt. Eine katalytische Menge von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde zugegeben und die Mischung auf 150°C für 5 min in einer Smith Personal Synthesiser-Mikrowelle erwärmt. Die resultierende Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und in Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde MgSO_4 getrocknet, filtriert, im Vakuum eingengt und gereinigt durch präparative LC/MS zum Erhalt von 5-(2-Benzyloxy-5-chlor-4-fluorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol. LC-Retentionszeit 3,197 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 553,5/555,5 (Chloraufspaltungsmuster)

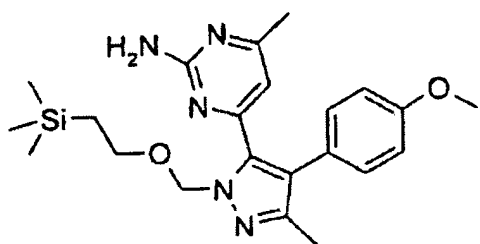
4-Chlor-5-fluor-2-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]phenol



[0341] 5-(2-Benzyloxy-5-chlor-4-fluorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-pyrazol (1 Äq) wurde in wasserfreiem Dichlormethan aufgenommen und die Lösung unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. 1 M Bortrichlorid in Dichlormethan (6 Äq) wurde zugetropft und die Lösung 1 Stunde rühren gelassen. Die Reaktionsmischung wurde zu gesättigtem NaHCO_3 (aq) zugetropft und die resultierende Lösung in Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden in Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt von 4-chlor-5-fluor-2-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]phenol als weißen Feststoff. LC/MS Retentionszeit = 2,755 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 333,2/335,2 (Chloraufspaltungsmuster)

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 23: Synthese von Aminopyrimidin für Beispiel 152

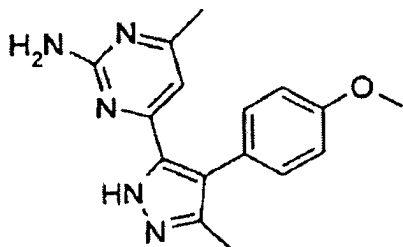
4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-6-methylpyrimidin-2-ylamin



[0342] 4-Chlor-6-methylpyrimidin-2-ylamin (1,5 Äq) wurde in Ethylglykoldimethylether aufgenommen und mit Stickstoff entgast. Beispiel 3 (1 Äq) wurde zugegeben und die Lösung mit dem gleichen Volumen 1 M Na_2CO_3

verdünnt. Eine katalytische Menge $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 5 min in einer Smith Personal Synthesiser-Mikrowelle auf 150°C erwärmt. Die resultierende Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und in Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt von 4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-6-methylpyrimidin-2-ylamin
LC-Retentionszeit 2,686 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,4

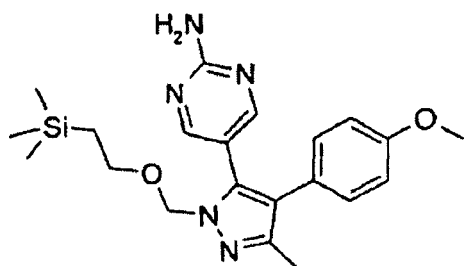
4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-1-6-methyl-pyrimidin-2-ylaxnin



[0343] 4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-6-methylpyrimidin-2-ylamin wurde in wasserfreiem Dichlormethan unter Stickstoff gelöst. 2 M Bortrichlorid-dimethylether in Dichlormethan (7 Äq) wurde zugetropft, und das Ganze 2 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu gesättigter NaHCO_3 (aq) getropft und in Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt von 4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-6-methylpyrimidin-2-ylamin als Feststoff.
LC-Retentionszeit 1,885 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 296,1

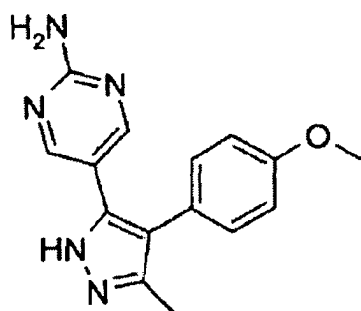
Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 22: Synthese von Methaminopyrimidin für Beispiel 151

5-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]pyrimidin-2-ylamin



[0344] 5-Brompyrimidin-2-ylamin (1,5 Äq) wurde in Ethylglykoldimethylether aufgenommen und mit Stickstoff entgast. Beispiel 3 (1 Äq) wurde zugegeben und die Lösung mit dem gleichen Volumen 1 M Na_2CO_3 verdünnt. Eine katalytische Menge $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 5 min in einer Smith Personal Synthesiser-Mikrowelle auf 150°C erwärmt. Die resultierende Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und in Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt von 5-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]pyrimidin-2-ylamin.
LC-Retentionszeit 2,631 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412,4

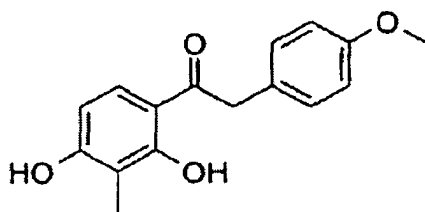
5-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-pyrimidin-2-ylamin



[0345] 5-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]pyrimidin-2-ylamin wurde in wasserfreiem Dichlormethan unter Stickstoff gelöst. 2 M Bortrichloriddimethylether in Dichlormethan (7 Äq) wurde zugetropft und das Gesamte 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu gesättigter NaHCO_3 (aq) getropft und in Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt von 5-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]pyrimidin-2-ylamin als Feststoff.
LC-Retentionszeit 1,894 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 282,2

Die folgenden Reaktionen betreffen Schema 19: Synthese von 2-Methylresorcinol für Beispiele 133, 134

1-(2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon

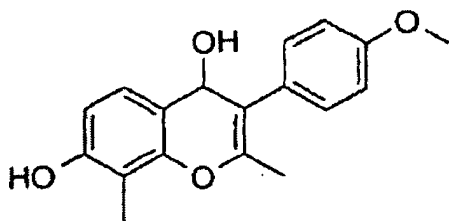


[0346] Eine Lösung von 2-Methylresorcinol (1 Äq) und p-Methoxyphenylessigsäure (1 Äq) in Bortrifluoriddimethyletherat (8 Äq) wurde 3 1/2 h unter Rühren unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Die braune Lösung wurde auf Raumtemperatur abkühlen lassen, mit NaOAc-Lösung (10% G/V) gequench und über Nacht stehen gelassen. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet zum Erhalt von 1-(2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon als Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 2,453 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 273,2

$^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz; DMSO-d_6): 10,76 (1H, s, -OH), 8,01 (1H, d, J 9 Hz, 6-H), 7,37 (1H, d, J 5 Hz, Ha), 7,05 (1H, d, J 5 Hz, Hb), 6,64 (1H, d, J 9 Hz, 5-H), 4,37 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 3,89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2,18 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

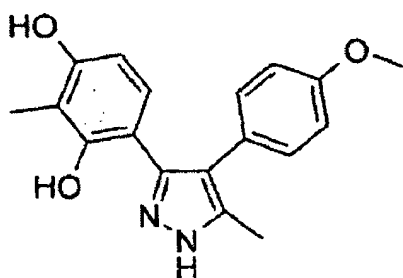
3-(4-Methoxyphenyl)-2,8-diMethyl-4H-chromen-4,7-dio



[0347] Zu einer Lösung von 1-(2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (1 Äq) in wasserfreier DMF wurde K_2CO_3 (3 Äq) gegeben. Essigsäureanhydrid (3 Äq) wurde zur Lösung getropft, die dann unter Stickstoff unter Rühren 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde. Die Lösung wurde in Wasser aufgenommen und unter Verwendung von Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt zum Erhalt von 3-(4-Methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-4H-chromen-4,7-diol als gelben Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 2,373 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 297,2

4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-2-methyl benzol-1,3-diol



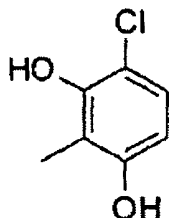
[0348] 3-(4-Methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-4H-chromen-4,7-diol (1 Äq) wurde in einer 1:1-Lösung von EtOH:Hydrazinhydrat aufgenommen und unter Mikrowellenbedingungen (120°C, 300 s) erwärmt. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand mit kaltem Wasser gequench, mit Ethylacetat extrahiert und

durch Flash-Chromatographie gereinigt (1% MeOH-DCM). Das gelbe Öl wurde dann mit Ether:Hexan verrieben zum Erhalt von 4-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-2-methylbenzol-1,3-diol als Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 2,328 min $[M + H]^+ = 311,2$

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz; Aceton- d_6): 7,18 (1H, m, Ha), 7,00 (1H, m, Hb), 6,76 (1H, d, J 9 Hz, 6-H), 6,08 (1H, d, J 9 Hz, 5-H), 3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2,14 (3H, s, Pyrazol- $-\text{CH}_3$), 2,10 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

4-Chlor-2-methylbenzol-1,3-diol

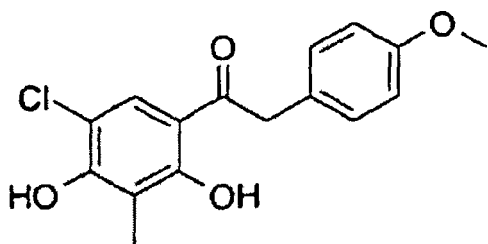


[0349] Zu einer Lösung von 2-Methylresorcinol (1 Äq) in MeCN (5 ml) wurde N-Chlorsuccinimid (1 Äq) gegeben und unter Stickstoff über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die gelbe Lösung wurde im Vakuum eingedunstet und durch Flash-Chromatographie gereinigt zum Erhalt von 4-Chlor-2-methylbenzol-1,3-diol als Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 3,27 min $[M + H]^+ = 159/157$

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 6,93 (1H, d, J 9 Hz, 5-H), 6,34 (1H, d, J 9 Hz, 6H), 2,00 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

1-(5-Chlor-2,4-dihydroxy-3-methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon

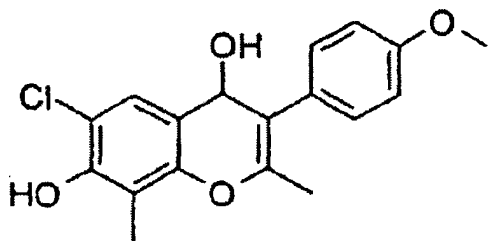


[0350] Eine Lösung von 4-Chlor-2-methylbenzol-1,3-diol (1 Äq) und p-Methoxyphenyllessigsäure (1 Äq) in Bortrifluoriddiethyletherat (8 Äq) wurde 5 Stunden unter Rühren unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit 10% NaOAc (aq) gequench und über Nacht stehen gelassen. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet zum Erhalt von 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxy-3-methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon als Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 2,618 min $[M + H]^+ = 307,2$

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 7,89 (1H, s, 6-H), 7,17 (2H, m, Ha), 6,75 (2H, m, Hb), 4,16 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 3,60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1,92 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

6-Chlor-3-(4-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-4H-chromen-4,7-diol

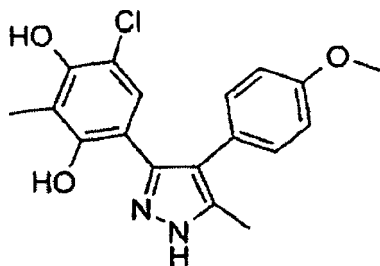


[0351] Zu einer Lösung von 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxy-3-methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (1 Äq) in wasserfreier DMF (7 ml) wurde zur Lösung getropft, die dann unter Stickstoff unter Rühren für 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde. Die Lösung wurde in Wasser aufgenommen und extrahiert unter Verwendung von Ethylacetat, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet zum Erhalt von 6-Chlor-3-(4-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-4H-chromen-4,7-diol als kristallinen Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 2,528 min $[M + H]^+ = 331,2$

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 7,87 (1H, s, 6-H), 7,25 (2H, m, Ha), 7,05 (2H, m, Hb), 3,86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2,39 (3H, s, Ar- $-\text{CH}_3$), 2,35 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

4-Chlor-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-2-methylbenzol-1,3-diol



[0352] 6-Chlor-3-(4-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-4H-chromen-4,7-diol (1 Äq) wurde in einer 1:1-Lösung von EtOH:Hydrazinhydrat aufgenommen und unter Mikrowellenbedingungen (120°C, 300 s) erwärmt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand durch Flash-Chromatographie (sauberes DCM) gereinigt. Das gelbe Öl wurde dann mit Ether:Hexan verrieben zum Erhalt von 4-Chlor-6-[4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-2-methylbenzol-1,3-diol als Feststoff.

LC-MS-Retentionszeit 2,531 min $[M + H]^+ = 345,2$

$^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (400 MHz; Aceton- d_6): 7,09 (2H, m, Ha), 6,92 (2H, m, Hb), 6,79 (1H, s, 6-H), 3,73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2,10 (3H, s, Pyrazol- CH_3), 2,04 (3H, s, Ar- CH_3).

Die folgenden Beschreibungen betreffen Schema 14: Synthese von Nicht-Resorcinolen bei Beispiele 107, 108, 111–119, 149–151

Allgemeines Verfahren zur Benzylierung der phenolischen Verbindungen

[0353] Zu einer Lösung von Phenol (mmol) in Aceton (30 ml) wurden K_2CO_3 (mmol) und Benzylbromid (mmol) gegeben. Die Suspension wurde unter Rückfluss 24 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen wurde filtriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden die Rohprodukte aus EtOH, falls nicht anders angegeben, umkristallisiert.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Diketonen unter Verwendung von Na/EtOAc (Verfahren A)

[0354] Alle Diketone wurden synthetisiert unter Verwendung dieses Verfahrens, falls nicht anders angegeben. Zu einer Lösung von Keton (4 mmol) in EtOAc (10 ml) wurde Natriummetall (8 mmol) in kleinen Stücken gegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt und dann 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung sich abgekühlt hatte, wurde Essigsäure (0,5 ml) zugegeben, gefolgt durch Wasser (15 ml). Die Lösung wurde mit EtOAc (3×15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Kochsalzlösung (2×10 ml) und Wasser (2×10 ml) gewaschen und mit Na_2SO_4 (2×10 ml) und Wasser (2×10 ml) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels wurden die Produkte entweder durch Umkristallisation oder durch Chromatographie gereinigt.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Diketonen unter Verwendung von BF_3 /Essigsäureanhydrid (Verfahren B)

[0355] Zu einer Lösung von Keton (20 mmol) in Essigsäureanhydrid (15 ml) bei 0°C wurde etherisches BF_3 (15 ml) zugetropft. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur 4 h unter Raumtemperatur 48 h gerührt. Wasser (80 ml) wurde langsam zugegeben (VORSICHT), die gebildeten Feststoffe abfiltriert, mit Wasser gewaschen und gesammelt. Sie wurden im Vakuum getrocknet. In den Fällen, wo sich kein Niederschlag bildete, wurde NaOAc-Lösung (13%, 50 ml) zugegeben. Die Suspension wurde 20 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Beim Kühlen in Eis bildeten sich Feststoffe. Diese wurden dann abfiltriert, mit Wasser gewaschen und gesammelt.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Pyrazolen

[0356] Zu einer Lösung (oder Suspension) von Dion (1 mmol) in EtOH (10 ml), die zum Rückfluss erhitzt wurde, wurde Hydrazinhydrat (0,3 ml) gegeben. Die Lösung wurde weitere 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden die erhaltenen Produkte entweder durch Extraktion mit EtOAc oder Ausfällen durch Wasser erhalten.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Iodpyrazolen

[0357] Zu einem Mikrowellengefäß, enthaltend eine Mischung von Wasser (3 ml) und THF (3 ml) und Pyrazol (0,15 mmol), wurden Iod (0,3 mmol), NaI (0,9 mmol) und Na_2CO_3 (0,3 mmol) gegeben. Ein Magnetrührer wurde zugegeben und das Gefäß verschlossen. Die Probe wurde 30 min unter Verwendung von 200 W bestrahlt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gefäß geöffnet und (3 × 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung (2 × 10 ml), Kochsalzlösung (10 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wurden die Produkte entweder durch präparative DSC oder Umkristallisation gereinigt.

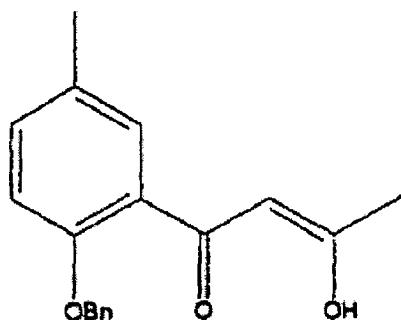
Allgemeines Verfahren für die Herstellung von Biarylpyrazolen

[0358] Zu einem Mikrowellengefäß, enthaltend eine Mischung von Wasser (3 ml) und 1-Propanol (3 ml) und Iod (0,15 mmol), wurden 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-borsäure (0,23 mmol), Cs_2CO_3 (0,33 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mol-%) und LiCl (1,5 mmol) gegeben. Ein Magnetrührer wurde zugegeben und das Gefäß verschlossen. Die Probe wurde 30 min unter Verwendung von 200 W bestrahlt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gefäß geöffnet und Kochsalzlösung (10 ml) zugegeben. Die Lösung wurde mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Kochsalzlösung (10 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels wurden die Produkte durch präparative DSC gereinigt.

Allgemeines Verfahren zur Debenzylierung

[0359] Die entsprechenden Verbindungen wurden debenzilyliert, entweder durch Hydrieren in EtOH mit Pd/C oder Rühren in Acetonitril mit NaI/etherischem BF_3 für 24 Stunden bei Raumtemperatur.

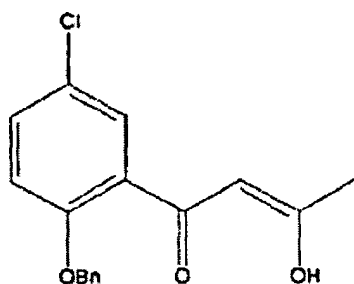
1-(2-Benzyloxy-5-methylphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



[0360] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (40% Ausbeute) in einer Mischung von Enol- und Keto-Form-Isomeren (ca. 5:1) erhalten. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 16,18 (1H, s, breit); 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,40 (5H, m); 7,22 (1H, dd, J = 2,0 und 8,5 Hz); 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz); 6,56 (1H, s); 5,18 (2H, s); 2,34 (3H, s) und 2,10 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 192,70, 180,93, 155,52, 136,53, 133,37, 130,51, 128,82, 128,56, 128,06, 127,32, 113,22, 102,18, 70,92, 26,00 und 20,39. MS: 283,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 305,2 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

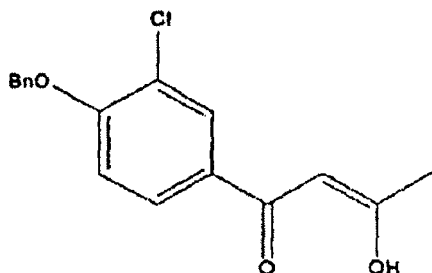
1-(2-Benzyloxy-5-chlorphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



[0361] Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (90% Ausbeute), hauptsächlich in Enol-Form-Isomer. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 16,20 (1H, s, breit); 7,82 (1H, d, J = 2,5 Hz); 7,44–7,40 (5H + 1H, m); 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz); 6,41 (1H, s); 5,08 (2H, s) und 2,00 (3H, s).

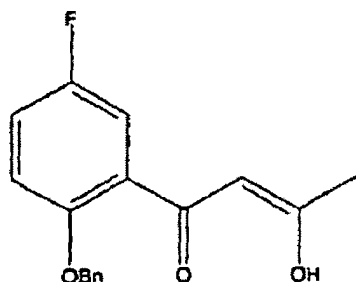
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 195,07, 179,00, 155,99, 135,86, 132,28, 129,97, 128,68, 128,33, 127,35, 126,44, 114,50, 102,27, 71,19 und 26,10. MS: 302,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

1-(4-Benzyloxy-3-chlorphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



[0362] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (40% Ausbeute) in einer Mischung von Enol- und Keto-Form-Isomeren erhalten (ca. 14:1) [Enol]: ^1H -NMR (CDCl_3) δ = 16,00 (1H, s, breit); 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,78 (1H, dd, J = 2,0 und 8,6 Hz); 7,44 (5H, m); 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz); 6,11 (1H, s); 5,25 (2H, s) und 2,21 (3H, s). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 192,43, 183,24, 157,74, 136,15, 132,28, 129,75, 129,17, 128,64, 127,44, 123,94, 113,53, 96,41, 71,24 und 25,71. MS: 302,9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

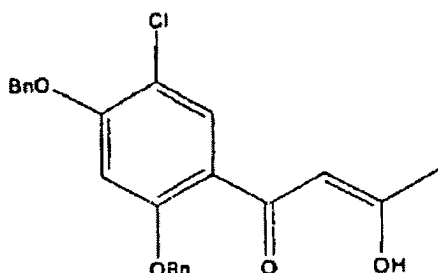
1-(2-Benzyloxy-5-fluorphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



[0363] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (40% Ausbeute) in einer Mischung von Enol- und Keto-Form-Isomeren erhalten (ca. 17:1) [Enol]: ^1H -NMR (CDCl_3) δ = 16,00 (1H, s, breit); 7,68 (1H, dd, J = 3,0 und 9,0 Hz); 7,47 (5H, m); 7,14 (1H, ddd, J = 3,0, 7,5 und 9,0 Hz); 7,00 (1H, dd, J = 4,2 und 9,0 Hz); 6,58 (1H, s); 5,17 (2H, s) und 2,10 (3H, s).

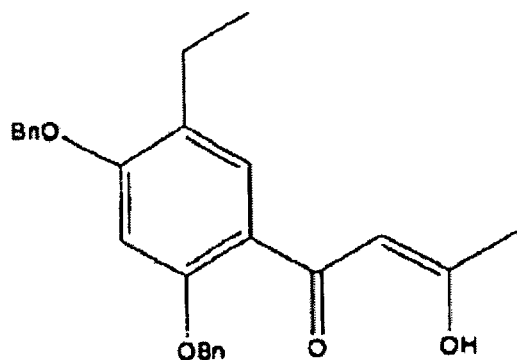
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 195,29, 178,78, 157,03 (d, J = 240 Hz), 153,72, 136,06, 128,91, 128,63, 128,27, 127,40, 119,00 (d, J = 24 Hz), 116,50 (d, J = 24 Hz), 114,50 (d, J = 8 Hz), 102,22, 71,56 und 26,14. MS: 287,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

1-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



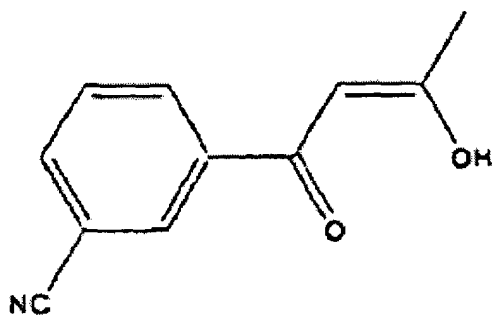
[0364] Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (76% Ausbeute), hauptsächlich in Enol-Form Isomer. ^1H -NMR (CDCl_3) δ = 16,25 (1H, s, breit); 8,04 (1H, s); 7,47 (10H, m); 6,59 (1H, s); 6,51 (1H, s); 5,18 (2H, s); 5,10 (2H, s) und 2,07 (3H, s). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 193,87, 179,47, 157,68, 157,35, 135,68, 131,49, 128,75, 128,43, 128,28, 127,40, 127,00, 101,35, 70,99 und 25,78. MS: 409,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

1-(2,4-Bisbenzyloxy-5-ethylphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



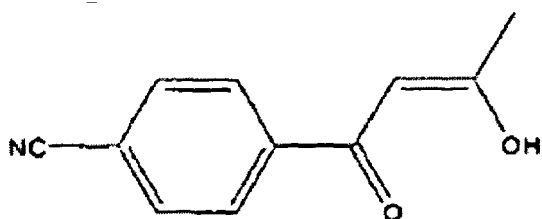
[0365] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (36% Ausbeute) erhalten in einer Mischung aus Enol- und Keto-Form-Isomeren (ca. 5:1). [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 16,20 (1H, s, breit); 7,87 (2H, d, J = 9,2 Hz); 6,90 (2H, d, J = 9,2 Hz); 6,12 (1H, s); 3,80 (2H, m); 3,66 (2H, m); 3,38 (4H, m); 2,18 (3H, s) und 2,17 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 190,91, 184,10, 169,05, 153,32, 130,92, 128,89, 125,47, 114,22, 113,57, 95,41, 47,65, 47,42, 45,71, 40,89, 25,16 und 21,27.

3-(3-Hydroxybut-2-enoyl)benzonitril



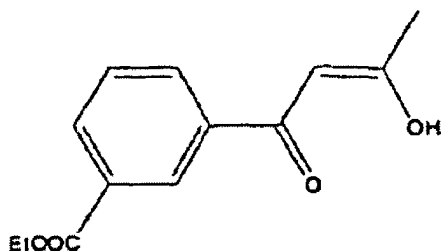
[0366] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (45% Ausbeute) erhalten, nur als Enol-Form-Isomer. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 16,10 (1H, s, breit); 8,18 (1H, ddd, J = 0,6, 1,5 und 4,2 Hz); 8,11 (1H, ddd, J = 1,5, 3,2 und 8,0 Hz); 7,81 (1H, ddd, J = 1,5, 3,2 und 7,8 Hz); 7,61 (1H, ddd, J = 0,6, 7,8 und 8,0 Hz); 6,20 (1H, s) und 2,26 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) = 194,60, 180,53, 136,16, 135,02, 130,90, 130,58, 129,55, 117,97, 113,09, 96,97 und 25,87. MS: 186,3 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

4-(3-Hydroxybut-2-enoyl)benzonitril



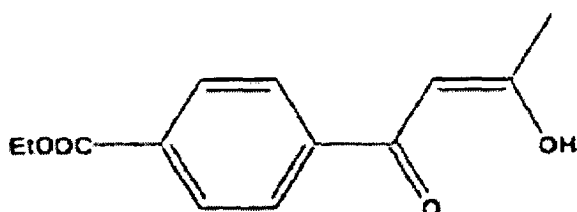
[0367] Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (30% Ausbeute), nur in Enol-Form-Isomer. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 15,90 (1H, s, breit); 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz); 6,22 (1H, s) und 2,28 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 195,73, 179,77, 138,73, 132,38, 127,38, 118,06, 115,37, 97,64 und 26,33. MS: 186,3 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

3-(3-Hydroxybut-2-enoyl)-benzoesäureethylester



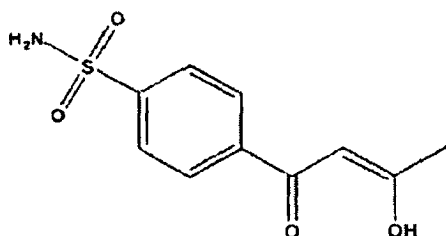
[0368] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (65% Ausbeute) erhalten, hauptsächlich in Enol-Form-Isomer. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 16,20 (1H, s, breit); 8,53 (1H, ddd, J = 0,6, 1,2 und 2,4 Hz); 8,24 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4 und 7,8 Hz); 8,09 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4 und 7,8 Hz); 7,54 (1H, ddd, J = 0,6, 7,8 und 7,8 Hz); 6,27 (1H, s); 4,43 (2H, q, J = 7,0 Hz); 2,26 (3H, s) und 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz).

4-(3-Hydroxybut-2-enoyl)benzoesäureethylester



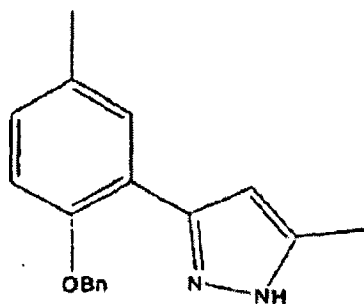
[0369] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (60% Ausbeute) erhalten, nur in Enol-Form-Isomer. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 16,10 (1H, s, breit); 8,10 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,93 (2H, d, J = 8,7 Hz); 6,23 (1H, s); 4,41 (2H, q, J = 7,0 Hz); 2,24 (3H, s) und 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 195,28, 180,99, 165,75, 138,48, 129,66, 126,76, 97,44, 61,30, 50,07, 26,19 und 14,21.

4-(3-Hydroxybut-2-enoyl)benzolsulfonamid



[0370] (Verfahren B) Das Produkt wurde als gelber Feststoff (69% Ausbeute) erhalten, nur in Enol-Form-Isomer. [Enol]: $^1\text{H-NMR}$ -(d_6 -DMSO) δ = 12,40 (1H, s, breit); 8,30 (2H, d, J = 8,5 Hz); 8,05 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,32 (1H, s); 2,50 (2H, s) und 1,92 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO) = 194,32, 169,43, 144,78, 135,43, 129,87, 128,67, 100,01 und 23,61.

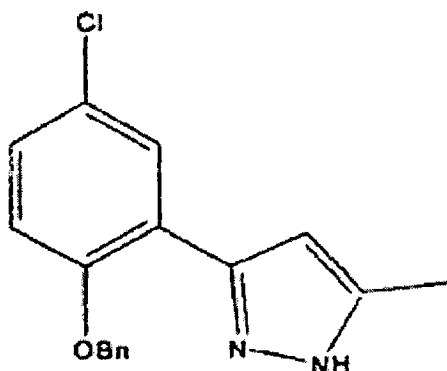
3-(2-Benzyloxy-5-methylphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



[0371] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (90% Ausbeute) $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 12,49 (1H, s, breit); 7,61 (1H, s); 7,42 (5H, m); 7,02 (1H + 1H, s, überlappend); 6,47 (1H, s); 5,19 (2H, s); 2,25 (3H, s) und 2,20

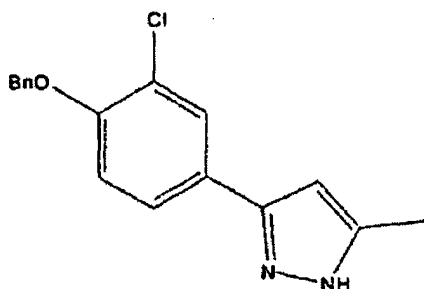
(3H, s). MS: 279,2 (M + H)⁺.

3-(2-Benzyloxy-5-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



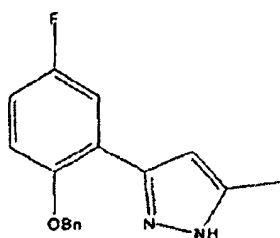
[0372] Das Produkt wurde als cremefarbener Feststoff erhalten (78% Ausbeute). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ = 12,68 (1H, s, breit); 7,87 (1H, s); 7,40 (5H + 1H, m); 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz); 6,52 (1H, s); 5,23 (2H, s) und 2,21 (3H, s). MS: 299,2 (M + H)⁺.

3-(4-Benzyloxy-3-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



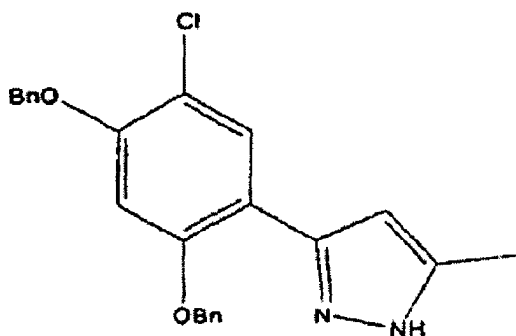
[0373] Das Produkt wurde als cremig-gelbfarbener Feststoff (96% Ausbeute) erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 12,68 (1H, s, breit); 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,35–7,60 (5H + 1H, m); 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz); 6,29 (1H, s); 5,20 (2H, s) und 2,35 (3H, s). ¹³C-NMR (d₆-MSO) δ = 154,20, 149,73, 145,44, 136,84, 129,00, 128,40, 128,06, 127,51, 125,26, 114,55, 102,16, 71,30 und 11,90.

3-(2-Benzyloxy-5-fluorphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



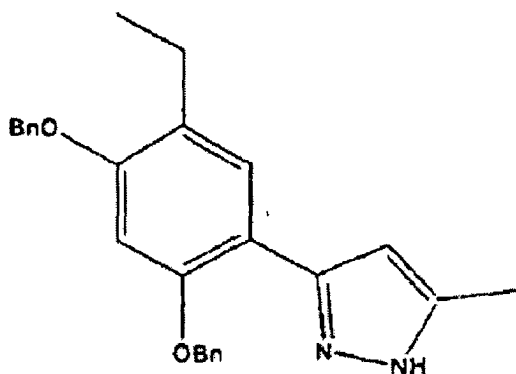
[0374] Das Produkt wurde als cremig-weißer Feststoff (80% Ausbeute) erhalten. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ = 12,66 (1H, s, breit); 7,62 (1H, s); 7,40 (5H, m); 7,12 (2H, m); 6,53 (1H, s); 5,20 (2H, s) und 2,21 (3H, s). MS: 283,2 (M + H)⁺.

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



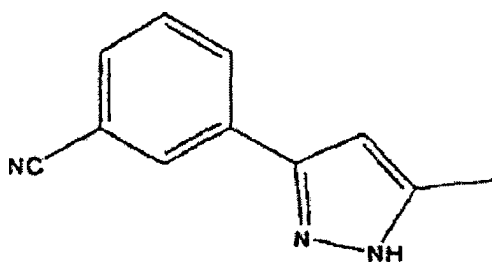
[0375] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (65% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 12,51 (1H, s, breit); 7,83 (1H, s); 7,46 (10H, m); 7,08 (1H, s), 6,42 (1H, s); 5,26 (2H, s); 5,24 (2H, s) und 2,19 (3H, s). MS: 405,2 ($M + H$) $^+$.

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-ethylphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



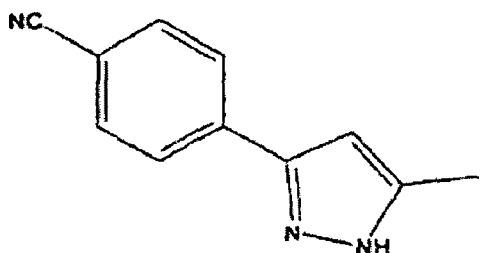
[0376] Das Produkt wurde als cremig-weißer Farbstoff (84% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ = 12,32 (1H, s, breit); 7,53 (1H, s); 7,38 (10H, m); 6,84 (1H, s), 6,34 (1H, s); 5,17 (2H, s); 5,10 (2H, s); 2,50 (2H, q, J = 7,5 Hz); 2,14 (3H, s) und 1,09 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS: 399,3 ($M + H$) $^+$.

3-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril



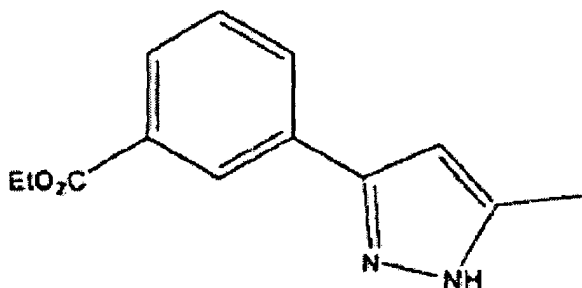
[0377] Das Produkt wurde als cremig-weißer Feststoff (74 Feststoff) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 10,20 (1H, s, breit); 8,03 (1H, m); 7,98 (1H, ddd, J = 1,5, 1,7 und 7,7 Hz); 7,57 (1H, ddd, J = 1,5, 3,0 und 7,7 Hz); 7,48 (1H, ddd, J = 0,6, 7,7 und 7,7 Hz); 6,39 (1H, s) und 2,35 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 149,68, 142,40, 134,86, 131,40, 130,21, 129,88, 129,56, 119,18, 113,15, 102,68 und 11,61. MS: 184,3 ($M + H$) $^+$.

4-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril



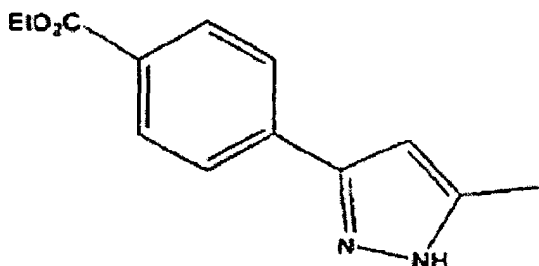
[0378] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (88% Ausbeute erhalten). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 10,30 (1H, s, breit); 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,65 (2H, d, J = 8,7 Hz); 6,42 (1H, s) und 2,31 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 149,94, 142,47, 137,90, 132,93, 126,41, 119,35, 111,34, 103,15 und 11,58. MS: 184,3 ($M + H$) $^+$.

3-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzoesäureethylester



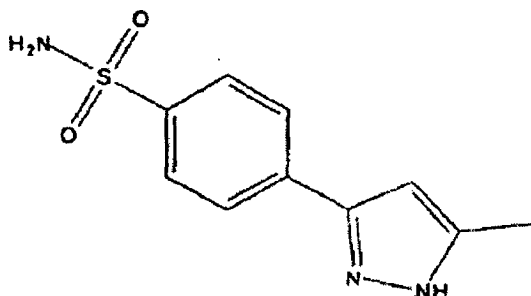
[0379] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (45% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 8,39 (1H m); 7,96 (1H + 1H, m); 7,45 (1H, dd, J = 7,7 und 8,3 Hz); 6,42 (1H, s); 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz); 2,36 (3H, s) und 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz).

4-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzoesäureethylester



[0380] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (50% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 8,05 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,80 (2H, d, J = 8,7 Hz); 6,42 (1H, s); 4,41 (2H, q, J = 7,0 Hz); 2,32 (3H, s) und 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 166,84, 149,96, 142,93, 137,35, 130,37, 129,86, 125,74, 103,02, 61,34, 14,68 und 11,78.

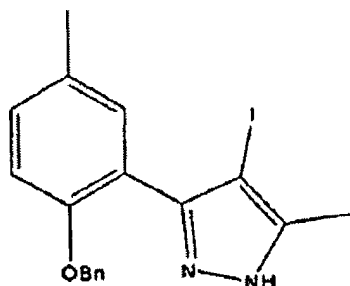
4-(5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzolsulfonamid



[0381] Das Produkt wurde als cremig-weißer Farbstoff (73% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ =

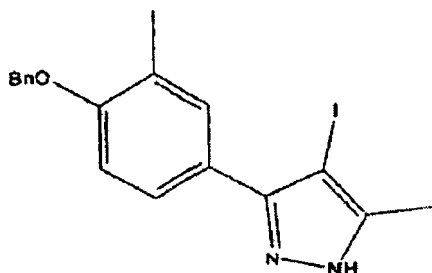
12,78 (1H, s, breit); 7,92 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,82 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,30 (2H, s, breit); 6,55 (1H, s); und 2,27 (3H, s). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO) δ = 194,32, 169,43, 144,78, 135,43, 129,87, 128,67, 100,01 und 23,61. MS: 238,2 (M + H) $^+$.

3-(2-Benzyloxy-5-methylphenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



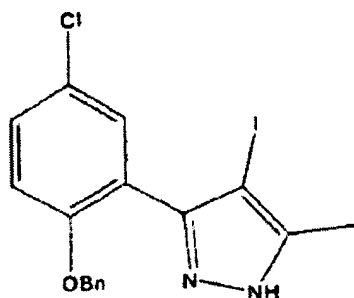
[0382] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (60% Ausbeute) erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3) δ = 7,76 (1H, d, J = 2,7 Hz); 7,34 (5H, m); 7,15 (1H, dd, J = 2,7 und 8,5 Hz); 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz); 5,01 (2H, s); 2,36 (3H, s) und 2,33 (3H, s).

3-(4-Benzyloxy-3-methylphenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



[0383] Das Produkt wurde als brauner Halbfeststoff (60% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,46 (EtOAc:Hexan/1:1). ^1H -NMR (CDCl_3) δ = 7,44 (5H + 2H, m); 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz); 5,14 (2H, s); 2,38 (3H, s) und 2,27 (3H, s).

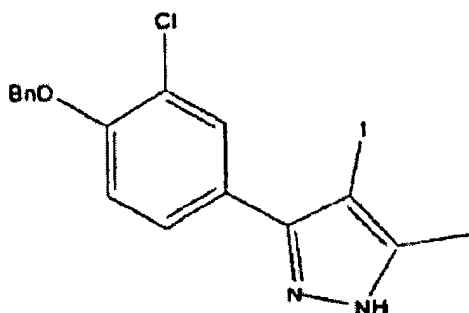
3-(2-Benzyloxy-5-chlorphenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



[0384] Das Produkt wurde als Feststoff (75% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,46 (EtOAc:Hexan/2:1). ^1H -NMR (CDCl_3) δ = 7,85 (1H, d, J = 2,5 Hz); 7,36 (5H, m); 7,32 (1H, dd, J = 2,5 und 8,8 Hz); 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz); 5,12 (2H, s) und 2,34 (3H, s).

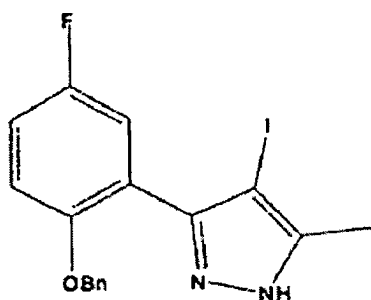
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 154,93, 148,22, 142,50, 136,33, 130,88, 129,07, 128,58, 127,62, 126,40, 121,75, 114,84, 71,54, 62,89 und 13,90.

3-(4-Benzyloxy-3-chlorophenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



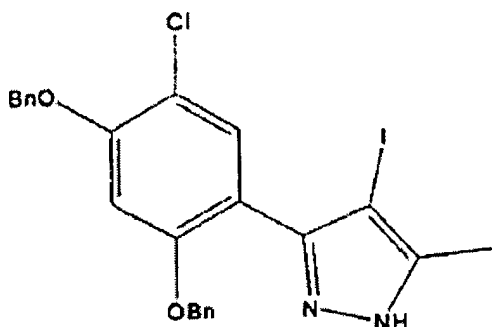
[0385] Das Produkt wurde als orangefarbener Halbfeststoff (80% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,66$ (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,76$ (1H, d, $J = 2,0$ Hz); $7,40$ (5H + 1H, m); $6,92$ (1H, d, $J = 8,6$ Hz); $5,16$ (2H, s); und $2,19$ (3H, s).

3-(2-Benzyloxy-5-fluorphenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



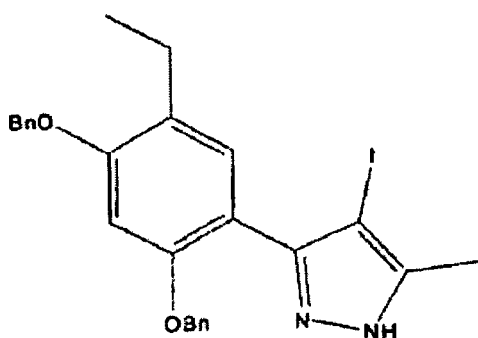
[0386] Das Produkt wurde als Feststoff (75% Ausbeute) erhalten. $R_f = (\text{EtOAc:Hexan}/2:1)$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,61$ (1H, dd, $J = 3$ und $9,0$ Hz); $7,32$ (5H, m); $6,95$ – $7,05$ (1H + 1H, m); $5,05$ (2H, s) und $2,28$ (3H, s).

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorophenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



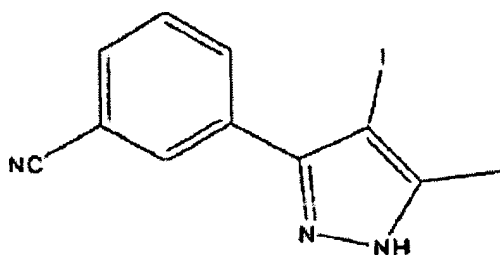
[0387] Das Produkt wurde als Feststoff (85% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,65$ (EtOAc:Hexan/2:1). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 12,95$ (1H, s, breit); $7,38$ (10H + 1H, m); $7,12$ (1H, s); $5,28$ (2H, s); $5,16$ (2H, s) und $2,18$ (3H, s).

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-ethylphenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



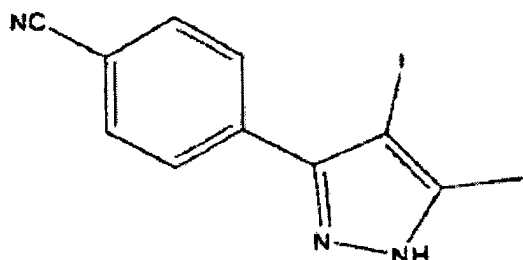
[0388] Das Produkt wurde als Feststoff (85% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,65$ (EtOAc:Hexan/2:1). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 12,80$ (1H, s, breit); 7,38 (10H, m); 7,10 (1H, s), 6,92 (1H, s); 5,18 (2H, s); 5,11 (2H, s); 2,56 (2H, q, $J = 7,5$ Hz); 2,19 (3H, s) und 1,14 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

3-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril



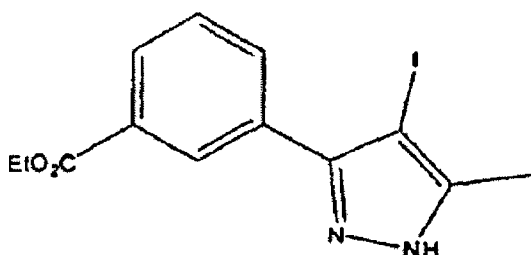
[0389] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (80% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,49$ (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,95\text{--}8,05$ (1H + 1H, m); 7,65 (1H, ddd, $J = 1,3, 2,5$ und $8,0$ Hz); 7,57 (1H, ddd, $J = 0,8, 8,0$ und $8,0$ Hz); und 2,23 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 149,20, 145,73, 133,98, 132,71, 131,86, 129,74, 118,89, 112,96, 60,81$ und $12,81$.

4-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril



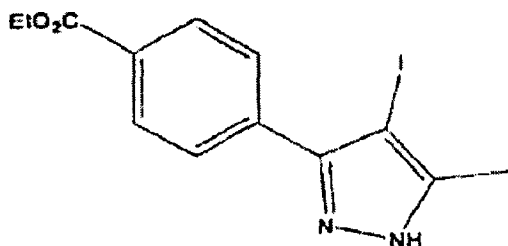
[0390] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (50% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 13,40$ (1H, s, breit); 8,02 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,92 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) und 2,28 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO) $\delta = 149,44, 142,97, 138,00, 132,74, 128,14, 119,15, 110,65, 60,00$ und $12,02$.

3-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoesäureethylester



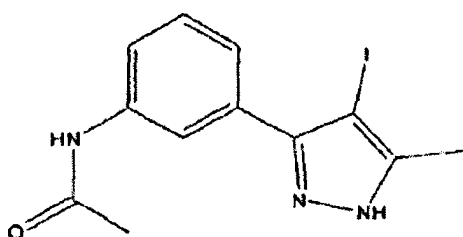
[0391] Das Produkt wurde als braunes Öl (18% Ausbeute) erhalten. $R_f =$ (EtOAc:Hexan/3:4). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 9,70$ (1H, s, breit); 8,41 (1H, dd, $J = 1,2$ und $1,8$ Hz); 8,03 (1H, ddd, $J = 1,2, 1,8$ und $7,7$ Hz); 7,93 (1H, ddd, $J = 1,2, 2,0$ und $7,7$ Hz); 7,46 (1H, ddd, $J = 0,5, 7,7$ und $8,0$ Hz); 4,38 (2H, q, $J = 7,0$ Hz); 2,22 (3H, s) und 1,37 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 166,25, 148,77, 146,22, 132,22, 132,02, 130,56, 129,46, 129,08, 128,48, 61,14, 59,00, 14,27$ und $12,71$.

4-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzoesäureethylester



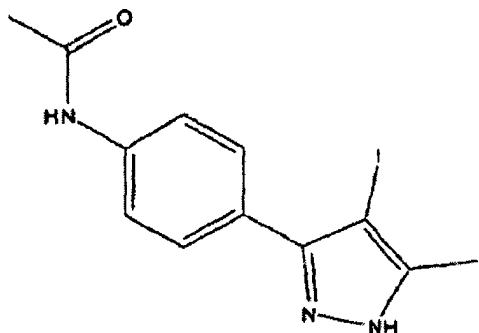
[0392] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (80% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 11,20 (1H, s, breit); 8,02 (2H, d, J = 8,6 Hz); 7,78 (2H, d, J = 8,6 Hz); 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz); 2,14 (3H, s) und 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 166,66, 149,38, 146,49, 136,50, 130,55, 130,04, 128,89, 128,23, 61,53, 61,01, 14,73 und 12,98.

N-[3-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid



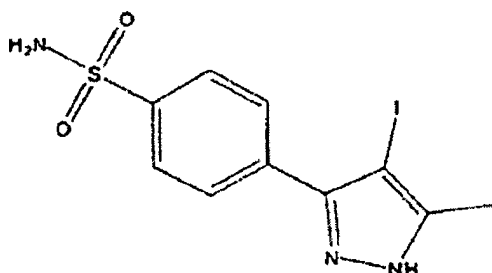
[0393] Das Produkt wurde als weißer Feststoff (55% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 9,70 (1H, s, breit); 8,55 (1H, s, breit); 7,75 (1H, s, breit); 7,48 (1H, d, J = 8,5 Hz); 7,40 (1H, d, J = 7,7 Hz); 7,24 (1H, dd, J = 7,7 und 8,5 Hz); 2,20 (3H, s) und 2,04 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 169,44, 147,94, 147,22, 138,12; 131,78, 128,80, 123,85, 120,22, 119,47, 60,40, 21,02 und 13,00.

N-[4-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid



[0394] Das Produkt wurde als orangefarbenes Öl (35% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ = 9,30 (1H, s, breit); 7,74 (4H + 1H, s, breit); 2,30 (3H, s) und 2,10 (3H, s).

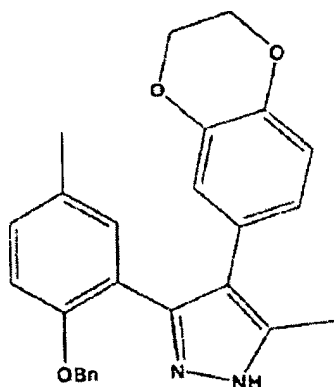
4-(4-Iod-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoesulfonamid



[0395] Das Produkt wurde als Feststoff (55% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,49 (EtOAc:hexan/3:1). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ = 12,50 (1H, s, breit); 8,03 (2H, d, J = 8,7 Hz); 7,97 (2H, d, J = 8,7 Hz); 6,62 (2H, s) und 2,36 (3H, s).

s).

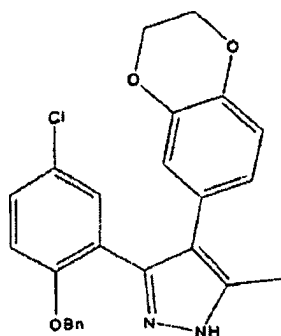
3-(2-Benzyloxy-5-methylphenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



[0396] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (35% Ausbeute erhalten). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,30 (5H, m); 6,96–7,03 (1H + 1H, m); 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,76 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,68 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 5,04 (2H, s); 4,27 (4H, s); 2,2 (3H, s) und 2,10 (3H, s).

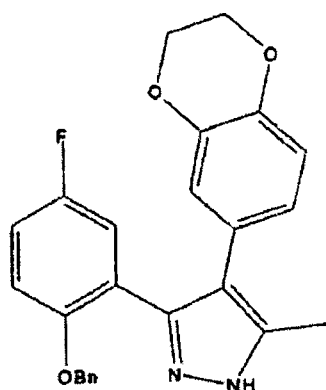
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 154,05, 146,35, 143,78, 142,70, 136,93, 131,23, 130,72, 129,96, 129,12, 128,52, 128,12, 127,80, 123,60, 119,39, 118,93, 118,57, 117,59, 113,53, 71,43, 64,82, 20,83 und 12,64.

3-(2-Benzyloxy-5-chlorphenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



[0397] Das Produkt wurde als Öl (30% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,35 (5H, m); 7,24 (1H, m); 7,20 (1H, d, J = 2,5 Hz); 7,14 (1H, dd, J = 2,5 und 8,8 Hz); 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz); 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,71 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,62 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 5,02 (2H, s); 4,27 (4H, s) und 2,25 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 154,72, 143,92, 142,91, 136,35, 130,40, 129,17, 129,07, 128,69, 127,74, 127,47, 126,50, 123,33, 121,83, 119,13, 118,74, 117,80, 114,68, 71,59, 64,81 und 12,37.

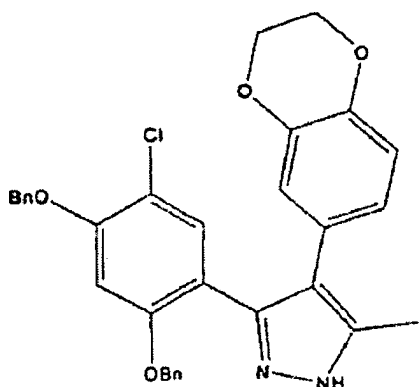
3-(2-Benzyloxy-5-flurphenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



[0398] Das Produkt wurde als Feststoff (50%) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,25 (5H, m); 6,89 (1H, ddd, J = 0,9, 2,5 und 10,5 Hz); 6,76–6,81 (1H + 1H, m); 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,54 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 6,71 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,62 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 4,92 (2H, s); 4,17 (4H, s) und

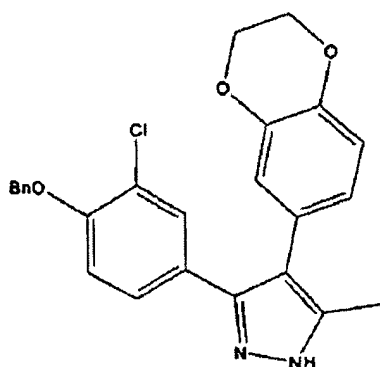
2,13 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 157,35 (d, J = 240 Hz), 152,37, 143,94, 142,93, 136,58, 129,14, 128,65, 127,81, 127,53, 123,40, 121,77, 119,04, 118,81, 117,83, 117,35, 116,33 (d, J = 25 Hz), 115,10 (d, J = 25 Hz), 114,73, 72,02, 64,76 und 12,31.

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorophenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



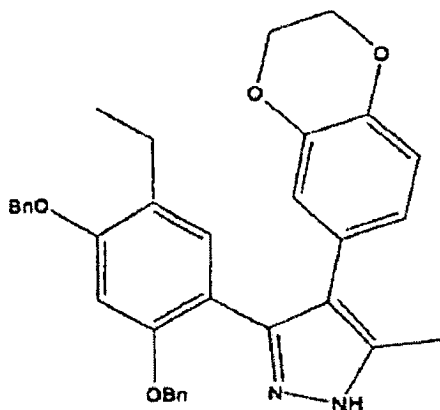
[0399] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (32% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,48 (EtOAc:Hexan/2:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,40 (10H, m); 7,24 (1H, s); 6,84 (1H, d, J = 8,2 Hz); 6,74 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,63 (1H, dd, J = 2,0 und 8,2 Hz); 6,55 (1H, s); 5,06 (2H, s); 4,95 (2H, s); 4,28 (4H, s) und 2,24 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 155,16, 154,23, 143,46, 142,42, 136,09, 135,84, 131,01, 128,71, 128,64, 128,31, 128,10, 127,30, 127,06, 122,96, 118,38, 117,34, 115,22, 113,53, 100,81, 71,37, 71,01, 64,35 und 12,02. MS: 539,3 ($M + H$) $^+$.

3-(4-Benzyloxy-3-chlorophenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



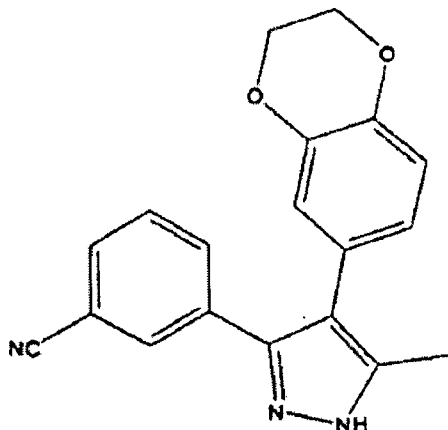
[0400] Das Produkt wurde als gelbes Öl (65% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,65 (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,48–7,30 (5H, m); 7,19 (1H, dd, J = 2,0 und 8,7 Hz); 6,85 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,83 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,62 (1H, dd, J = 2,0 und 8,7 Hz); 5,13 (2H, s); 4,29 (4H, s) und 2,27 (3H, s). MS: 433,3 ($M + H$) $^+$.

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-ethylphenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



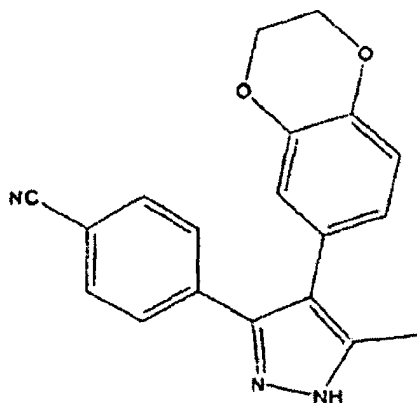
[0401] Das Produkt wurde als gelbes Öl (30% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,4$ (EtOAc:Hexan/2:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,41\text{--}7,32$ (10H, m); 6,99 (1H, s); 6,85 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,77 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,70 (1H, dd, $J = 2,0$ und $8,3$ Hz); 6,57 (1H, s); 5,05 (2H, s); 5,02 (2H, s); 4,27 (4H, s); 2,41 (2H, q, $J = 7,0$ Hz); 2,25 (3H, s) und 0,92 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). MS: 533,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

3-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril



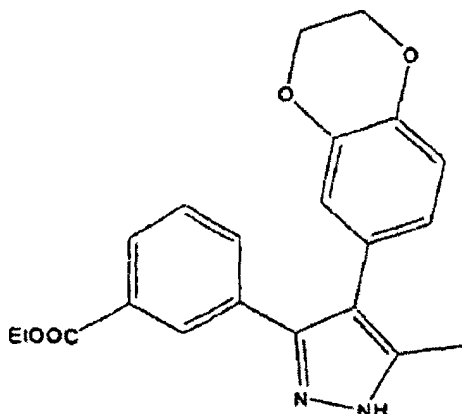
[0402] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (25% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,54$ (EtOAc:Hexan: CHCl_3 /3:1:4). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,75$ (1H, dd, $J = 1,2$ und $1,6$ Hz); 7,67 (1H, ddd, $J = 1,2, 1,6$ und $7,9$ Hz); 7,51 (1H, ddd, $J = 1,2, 1,6$ und $7,9$ Hz); 7,35 (1H, dd, $J = 7,9$ und $7,9$ Hz); 6,85 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,61 (1H, dd, $J = 2,0$ und $8,3$ Hz); 4,29 (4H, s) und 2,25 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 143,35, 143,61, 142,83, 139,77, 134,44, 132,01, 131,19, 130,93, 129,07, 125,79, 123,15, 118,77, 118,52, 117,89, 117,58, 112,40, 64,36$ und $10,35$.

4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril



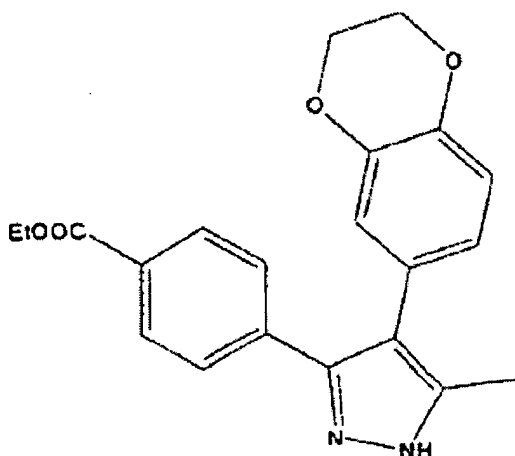
[0403] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (20% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,2$ (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) $\delta = 12,2$ (1H, s, breit); 7,65 (4H, s); 6,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,65 (1H, dd, $J = 2,0$ und $8,1$ Hz) und 2,26 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -Aceton) $\delta = 147,36, 145,72, 144,79, 141,42, 140,52, 134,27, 133,78, 129,74, 128,52, 127,58, 124,84, 120,47, 119,56, 119,22, 112,14, 103,85, 61,53$ und $11,20$. MS: 318,4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

3-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-benzoesäureethylester



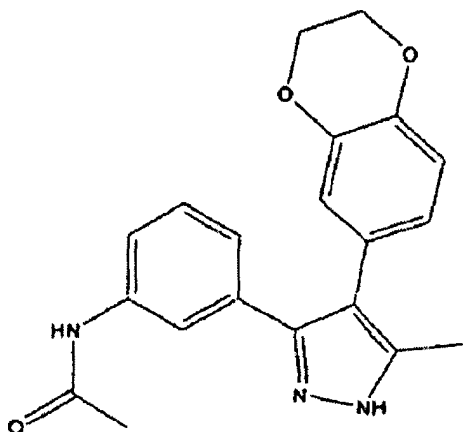
[0404] Das Produkt wurde als gelbes Öl (32% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,36$ (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8,70$ (1H, dd, $J = 1,7$ und $1,7$ Hz); $7,92$ (1H, ddd, $J = 1,3, 1,7$ und $7,8$ Hz); $7,54$ (1H, ddd, $J = 1,3, 1,7$ und $7,8$ Hz); $7,30$ (1H, dd, $J = 7,8$ und $7,8$ Hz); $6,83$ (1H, d, $J = 8,2$ Hz); $6,72$ (1H, d, $J = 2,0$ Hz); $6,64$ (1H, dd, $J = 2,0$ und $8,2$ Hz); $4,33$ (2H, q, $J = 7,0$ Hz); $4,27$ (4H, s); $2,24$ (3H, s) und $1,34$ (3H, t, $J = 7,0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 166,38, 145,75, 143,43, 142,51, 141,42, 132,64, 132,10, 130,64, 128,69, 128,33, 126,45, 123,32, 118,64, 117,74, 117,32, 64,33, 60,90, 14,23$ und $10,80$. MS: $365,3$ ($M + H$) $^+$.

4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-benzoesäureethylester



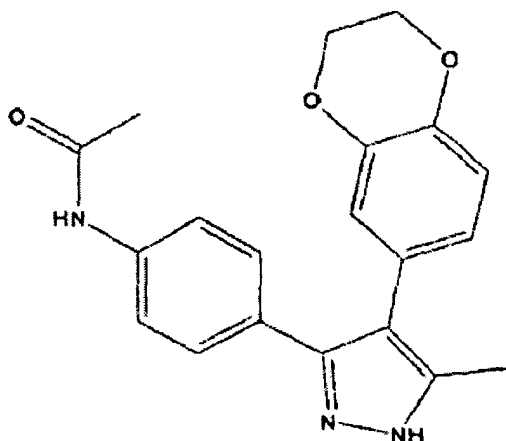
[0405] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (48% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,28$ (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,92$ (2H, d, $J = 8,7$ Hz); $7,49$ (2H, d, $J = 8,7$ Hz); $6,82$ (1H, d, $J = 8,2$ Hz); $6,71$ (1H, d, $J = 2,0$ Hz); $6,61$ (1H, dd, $J = 2,0$ und $8,2$ Hz); $4,36$ (2H, q, $J = 7,0$ Hz); $4,28$ (4H, s); $2,22$ (3H, s) und $1,26$ (3H, t, $J = 7,0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 166,41, 143,46, 142,62, 140,98, 140,33, 129,59, 129,36, 127,53, 126,29, 123,28, 118,62, 118,15, 117,36, 64,35, 60,90, 14,30$ und $10,68$. MS: $365,3$ ($M + H$) $^+$.

N-{3-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-phenyl}acetamid



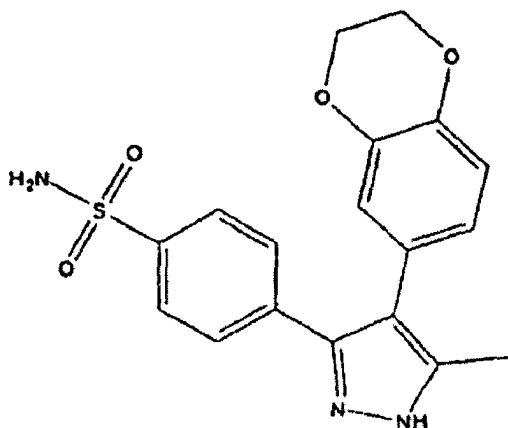
[0406] Das Produkt wurde als gelbes Öl (30% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,23$ (EtOAc:Hexan/4:1). $^1\text{H-NMR}$ (d_4 -MeOH) $\delta = 7,60$ (1H + 1H, m, breit); 7,50 (1H, t, breit); 7,18 (1H, d, breit); 6,82 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,64 (1H, dd, $J = 2,0$ und 8,2 Hz); 4,27 (4H, s); 2,28 (3H, s) und 2,13 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_4 -MeOH) $\delta = 171,71, 145,00, 144,06, 140,01, 129,75, 127,90, 125,10, 124,28, 122,42, 120,72, 119,75, 118,28, 65,66, 23,82$ und 11,29.

N-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]phenyl}acetamid



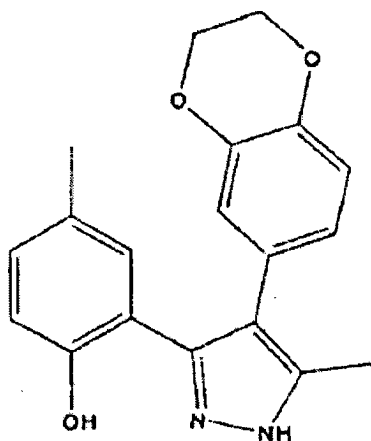
[0407] Das Produkt wurde als gelbes Öl (50% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,15$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (d_4 -MeOH) $\delta = 7,50$ (1H, s, breit); 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,28 (2H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,82 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,62 (1H, dd, $J = 2,0$ und 8,2 Hz); 4,27 (4H, s); 2,27 (3H, s) und 2,16 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_4 -MeOH) $\delta = 171,68, 151,69, 145,04, 144,11, 140,70, 139,74, 129,32, 128,14, 127,05, 124,33, 120,87, 119,82, 118,32, 65,68, 23,87$ und 9,43. MS: 350,4 ($M + H$) $^+$.

4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzolsulfonamid



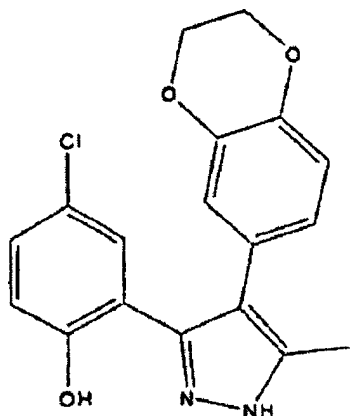
[0408] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (73% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,15$ (EtOAc:Hexan/3:2). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) $\delta = 12,2$ (1H, s, breit); 7,78 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,62 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 6,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,65 (1H, dd, $J = 2,0$ und 8,0 Hz); 6,54 (2H, s); 4,28 (4H, s) und 2,26 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -Aceton) $\delta = 145,66, 144,71, 144,44, 141,60, 139,92, 129,43, 128,72, 128,30, 127,80, 127,16, 124,86, 120,39, 119,16, 66,19$ und 11,37. MS: 370,3 ($M - H$) $^-$.

2-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-4-methylphenol



[0409] Das Produkt wurde als gelbes Öl (64% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 7,40$ (1H + 1H, s, breit); 6,85 (1H + 1H + 1H, m); 6,84 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,64 (1H, dd, $J = 2,0$ und 8,1 Hz); 4,30 (4H, s); 2,25 (3H, s) und 2,03 (3H, s). MS: 323,4 ($M + H$) $^+$.

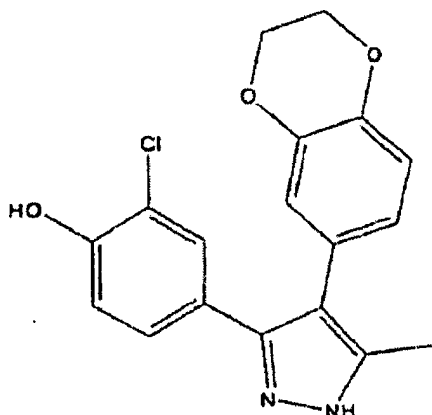
4-Chlor-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]phenol



[0410] Das Produkt wurde als gelbes Öl (36% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,47$ (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H NMR}$

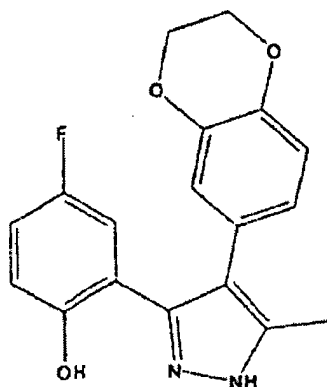
(CDCl₃) δ = 7,26 (1H, s); 7,08 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,70 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 4,32 (4H, s) und 2,25 (3H, s) MS: 343,3 (M + H)⁺.

2-Chlor-4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]phenol



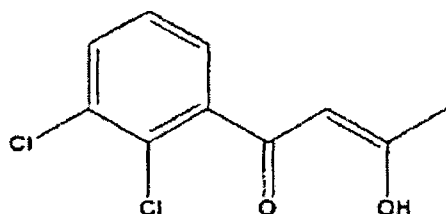
[0411] Das Produkt wurde als gelbes Öl (40% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,2 (EtOAc:Hexan/1:1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7,85 (1H + 1H, s, breit); 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,10 (1H, dd, J = 2,0 und 8,4 Hz); 6,82 (1H + 1H, d, J = 8,4 Hz); 6,70 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,62 (1H, dd, J = 2,0 und 8,4 Hz); 4,27 (4H, s) und 2,25 (3H, s).

2-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-4-fluorphenol



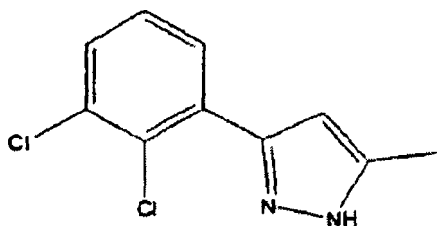
[0412] Das Produkt wurde als gelbes Öl (75% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,55 (EtOAc:Hexan/1:1). ¹H-NMR (d₄-MeOH) δ = 7,10 (1H, m); 6,98 (1H, m); 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,86 (1H, m); 6,80 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,74 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 4,94 (4H, s) und 2,44 (3H, s). MS: 327,3 (M + H)⁺.

1-(2,3-Dichlorphenyl)-3-hydroxybut-2-en-1-on



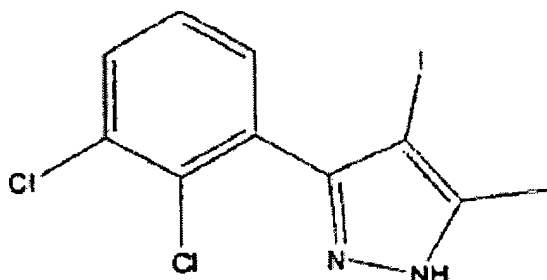
[0413] Das Produkt wurde als braunes Öl (40% Ausbeute) erhalten. [Enol]: ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7,55 (1H, dd, J = 1,7 und 8,0 Hz); 7,49 (1H, dd, J = 1,7 und 8,0 Hz); 7,25 (1H, dd, J = 8,0 und 8,0 Hz); 5,59 (1H, s) und 2,20 (3H, s).

3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol



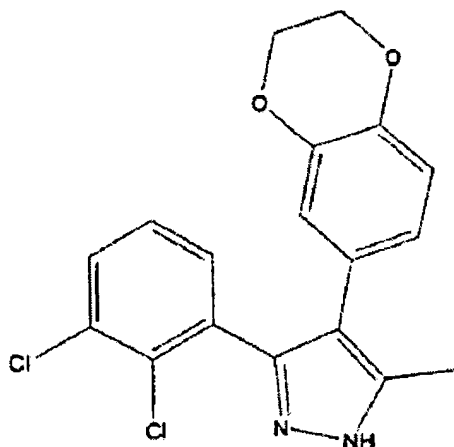
[0414] Das Produkt wurde als braunes Öl (58% Ausbeute) erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 11,00 (1H, s, breit); 7,50 (1H, dd, J = 1,7 und 8,0); 7,40 (1H, dd, J = 1,7 und 8,0 Hz); 7,10 (1H, dd, J = 8,0 und 8,0 Hz); 6,46 (1H, s) und 2,10 (3H, s).

3-(2,3-Dichlorphenyl)-4-iod-5-methyl-1H-pyrazol



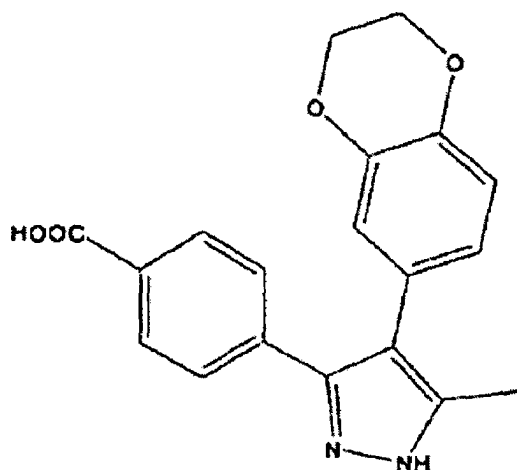
[0415] Das Produkt wurde als orangefarbenes Öl (70% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,54 (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,58 (1H, m); 7,30 (2H, m) und 2,21 (3H, s).

3-(2,3-Dichlorphenyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol



[0416] Das Produkt wurde als gelbes Öl (30% Ausbeute) erhalten. R_f = 0,36 (EtOAc:Hexan/1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,44 (1H, dd, J = 2,0 und 7,6 Hz); 7,18 (2H, m); 6,75 (1H, d, J = 8,3 Hz); 6,62 (1H, d, J = 2,0 Hz); 6,50 (1H, dd, J = 2,0 und 8,3 Hz); 4,23 (4H, s) und 2,29 (3H, s).

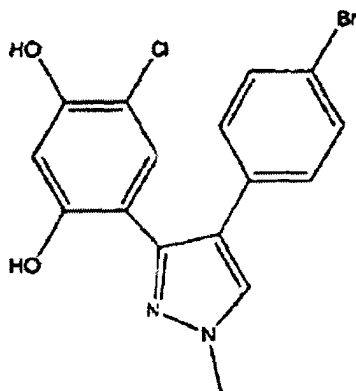
4-[4-(2,3-Dichlorbenzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzoesäure



[0417] Das Produkt wurde als gelber Feststoff (70% Ausbeute) erhalten. $R_f = 0,43$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) $\delta = 7,92$ (2H, d, $J = 8,7$ Hz); $7,60$ (2H, d, $J = 8,7$ Hz); $6,85$ (1H, d, $J = 8,2$ Hz); $6,70$ (1H, d, $J = 2,0$ Hz); $6,64$ (1H, dd, $J = 2,0$ und $8,2$ Hz); $4,30$ (4H, s) und $2,25$ (3H, s). MS: $337,4$ ($M + H$) $^+$.

Beispiel 161

4-[4-(4-Bromphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlor-benzol-1,3-diol

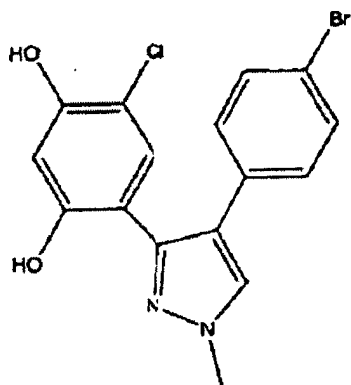


[0418] Eine ethanolische Lösung (5 ml) von 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on (100 mg, 28 mmol) wurde zum Sieden erhitzt, Methylhydrazin (0,30 ml, 20 Äquiv) wurde in einer Portion zugegeben und das Erhitzen zum Sieden 16 Stunden fortgeführt. Nach Abkühlen wurden die flüchtigen Stoffe unter reduziertem Druck verdampft und Wasser zum Rückstand gegeben, was zur Bildung eines Niederschlags führte. Dieser wurde abfiltriert und unter Vakuum in der Gegenwart von P_2O_5 getrocknet zum Erhalt von 78 mg (73% Ausbeute) als braun gefärbtes Pulver. Obwohl rein bei LCMS, ergab weiteres Reinigen durch Säulenchromatographie, Eluieren mit zuerst 40% EtOAc in Hexan und Erhöhen auf 60%, ein grauweißes Pulver (6 mg). Das exakte Regioisomer wurde durch NOESY $^1\text{H-NMR}$ bestätigt.

δ_H (d_6 -Aceton) $10,29$ (breit s, OH), $7,70$ (1H, s, Het-H), $7,48$ (2H, d, Ar-H), $7,19$ (2H, d, Ar-H), $6,96$ (1H, s, Ar-H), $6,46$ (1H, s, Ar-H), $3,88$ (3H, s, N-CH $_3$). LCMS $t_R = 7,58$, MS m/z 379. 4/381. 4 [$M + H$] $^+$.

Beispiel 162

4-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-ethylbenzol-1,3-diol

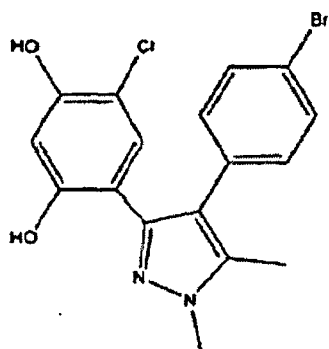


[0419] Das Verfahren, wie in dem vorherigen Beispiel beschrieben, wurde unter Verwendung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-7-hydroxychromen-4-on (50 mg, 0,15 mmol) angewendet, wobei das Erhitzen zum Rückfluss 24 Stunden anhielt. Die gewonnenen Rohprodukte wurden durch präparative DSC gereinigt zum Erhalt von 5 mg (28% Ausbeute) als weiße Kristalle. Das genaue Regioisomer wurde durch NOESY ^1H -NMR bestimmt.

δ_{H} (d_6 -Aceton) 10,28 (breit s, OH), 8,07 (1H, breit s, OH), 7,54 (1H, s, Het-H), 6,77 (4H, m, Ar-1-1), 6,29 (1H, s, Ar-H), 3,84 (3H, s, CH_3), 3,70 (3H, s, OCH_3), 3,61 (3H, s, OCH_3), 2,19 (2H, q, CH_2CH_3), 0,77 (3H, t, CH_2CH_3). LCMS t_{R} = 6,78, MS m/z 355,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Beispiel 163

4-[4-(4-Bromphenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlor benzol-1,3-diol

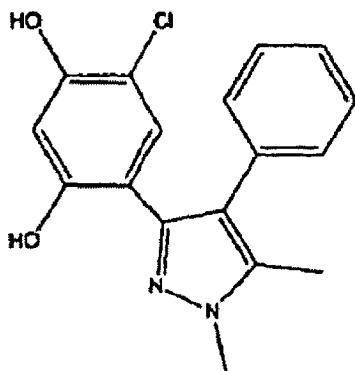


[0420] Das Verfahren, wie in dem vorherigen Beispiel beschrieben, wurde angewendet unter Verwendung von 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxy-2-methyl-chromen-4-on (50 mg, 0,14 mmol), wobei das Erhitzen zum Rückfluss 60 Stunden fortgeführt wurde. Das gewonnene Rohprodukt wurde durch präparative DSC gereinigt zum Erhalt von 7 mg (13% Ausbeute) als weiße Kristalle. Das exakte Regioisomer wurde durch NOESY ^1H -NMR bestimmt.

δ_{H} (d_6 -Aceton) 10,81 (breit s, OH), 8,60 (1H, breit s, OH), 7,55 (2H, d, Ar-H), 7,12 (2H, d, Ar-H), 6,77 (1H, s, Ar-H), 6,42 (1H, s, Ar-H), 3,79 (3H, s, CH_3), 2,09 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} = 8,04, MS m/z 392,9/394. 9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Beispiel 164

4-Chlor-6-(1,5-dimethyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzol-1,3-diol

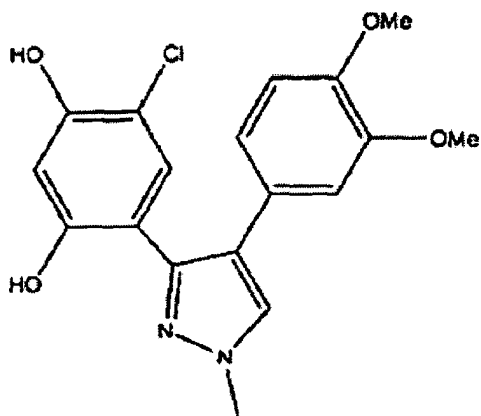


[0421] Das wie in dem vorherigen Beispiel beschriebene Verfahren wurde angewendet unter Verwendung von 6-Chlor-7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromen-4-on (50 mg, 0,17 mmol), wobei das Erhitzen zum Rückfluss 60 Stunden fortgeführt wurde. Das gewonnene Rohprodukt wurde durch präparative DSC gereinigt zum Erhalt von 10 mg (18% Ausbeute) als weiße Kristalle. Das genaue Regioisomer wurde durch NOESY ^1H -NMR bestätigt.

δ_{H} (d_6 -Aceton) 7,38 (3H, m, Ar-H), 7,15 (2H, m, Ar-H), 6,78 (1H, s, Ar-H), 6,41 (1H, s, Ar-H), 3,79 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3). LCMS t_{R} = 7,41, MS m/z 315,4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Beispiel 165

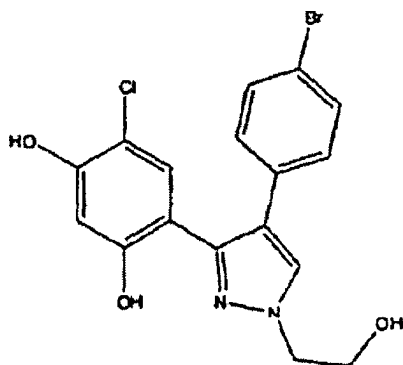
(4-Chlor-6-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]benzol-1,3-diol-



[0422] Das Verfahren, wie im vorherigen Beispiel beschrieben, wurde angewendet unter Verwendung von 6-Chlor-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-hydroxychromen-4-on (100 mg, 0,30 mmol). Das Rohprodukt ergab 69 mg (64% Ausbeute) als leicht bräunliches Pulver, das keine weitere Reinigung erforderte. Das genaue Regioisomer wurde durch NOESY ^1H -NMR bestätigt.

δ_{H} (d_6 -DMSO) 7,91 (1H, s, Het-H), 6,85 (3H, m, Ar-M), 6,53 (1H, s, Ar-H), 5,75 (1H, s, Ar-H), 3,87 (3H, s, CH_3), 3,77 (3H, s, OCH_3), 3,61 (3H, s, OCH_3). LCMS t_{R} = 6,53, MS m/z 361,3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Synthese von 4-[4-(4-Bromphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol

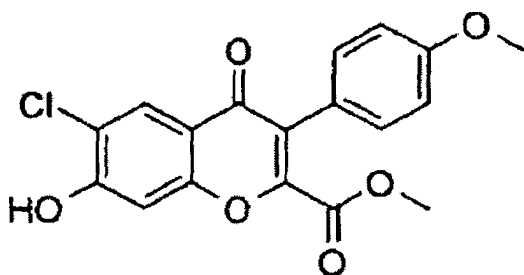


[0423] 3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7-hydroxychromen-4-on (0,1 g, 0,280 mmol) und 2-Hydrazinoethanol (0,04 g) wurden in Ethanol (10 ml) suspendiert und 1 h am Rückfluss erhitzt. 4-[4-(4-Bromphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol fiel beim Quenchen aus als weißer Feststoff (0,09 g, 78,8%).

δ_H (DMSO): 8,01 (1H, s, =CH), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,06 (1H, s, ArH), 6,51 (1H, s, ArH), 4,16 (2H, t, CH₂), 3,79 (2H, t, CH₂).

LCMS Einzelpeak t_R 7,34, MS m/z 409/411 [M + H]⁺.

6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester (siehe Scheme 25)



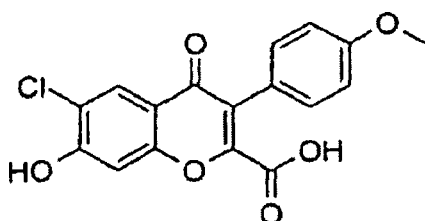
[0424] 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (1 Äq) wurde in wasserfreiem Pyridin aufgenommen und über einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Methylchloroacetat (3 Äq) wurde zugetropft und die Lösung angehalten (stoppered) und im Kühlschrank über Nacht stehen gelassen.

[0425] Die hellorange Lösung wurde vorsichtig zu 100 ml 1 M HCl (aq) gegeben und in 2 × 70 ml DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit 2 × 50 ml Kochsalzlösung gewaschen. Dies wurde alles im Vakuum zu einem gelben Feststoff eingengt. Dieser wurde in einer 1:1-Mischung von 1 M HCl (aq) und Methanol suspendiert. Dies wurde alles 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt und abkühlen gelassen.

[0426] Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt zum Erhalt von 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester als blassgelben Feststoff.

LC-Retentionszeit 2,423 min [M + H]⁺ 361,2/363,2 Chloraufspaltungsmuster.

6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-2-carbonsäure



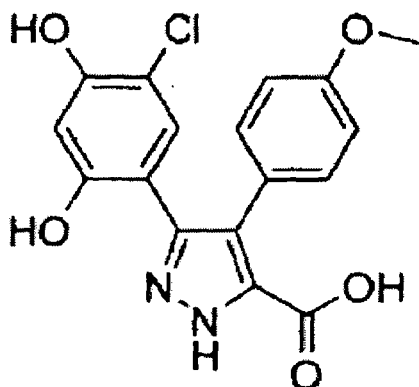
[0427] 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester wurde in einer 2:1-Mischung gesättigter NaHCO₃ (aq): Methanol aufgenommen und das alles wurde 5 Stunden auf 65°C erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und im Vakuum eingengt zum Entfernen

des Methanols. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit 1 M HCl (aq) angesäuert und ein gelbbraun gefärbter Niederschlag fiel aus der Lösung aus. Dieser wurde durch Vakuumfiltration gesammelt, mit Wasser und Diethylether gewaschen zum Erhalt von 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-2-carbonsäure.

LC-Retentionszeit 1,814 min 347,2/349,2 Chloraufspaltungsmuster.

Beispiel 167

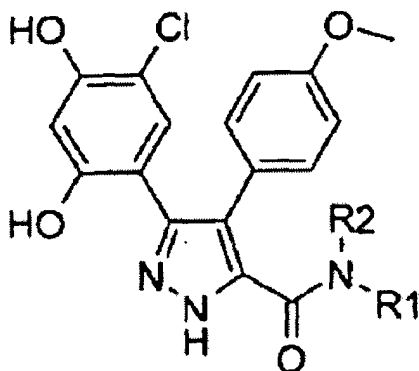
5-(5-Chloro-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure



[0428] 6-Chlor-7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-2-carbonsäure (1 Äq) wurde mit Ethanol aufgenommen und Hydrazinhydrat (3 Äq) wurde zugegeben. Zur Erleichterung des Lösens wurden wenige Tropfen NaHCO_3 (aq) zugegeben, und dann wurde all das 2 Stunden unter Stickstoff auf 70°C erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum zu einem braunen Öl konzentriert. Dies wurde zwischen 1 M HCl (aq) und Diethylether aufgeteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 1 M HCl (aq) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt von 5-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure als gelben Schaum.

LC-Retentionszeit 2,020 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 361,2/363,2 Chloraufspaltungsmuster.

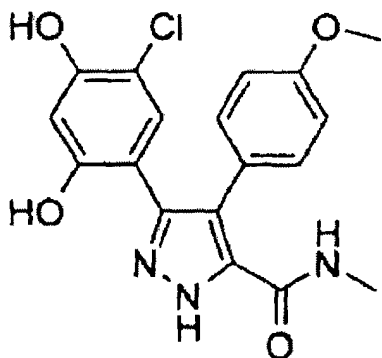
Allgemeine Synthese von R^5 -Amiden



[0429] 5-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure (1 Äq) wurde als Suspension mit wasserfreiem Dichlormethan aufgenommen. Die resultierende Lösung wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (3 Äq) wurde zugegeben, gefolgt von N -Methylmorpholin (10 Äq), N -Ethyl- N' -(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid. HCl (3 Äq) und Amin (2 Äq). Dies wurde alles über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierenden Lösungen wurden mit Dichlormethan verdünnt und 1 M HCl (aq), gesättigter NaHCO_3 (aq) und gesättigter NaCl (aq) extrahiert, dann über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt des Amidprodukts.

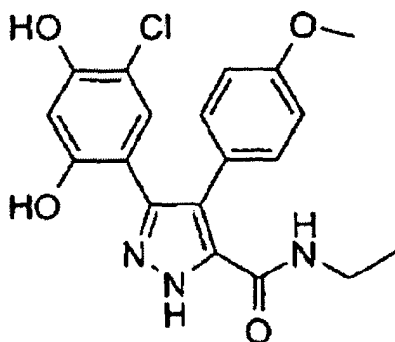
Beispiel 168

5-(5-Chloro-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäuremethyleamid

LC-Retentionszeit 1,968 min $[M + H]^+$ 374,3/376,2 Chloraufspaltungsmuster.

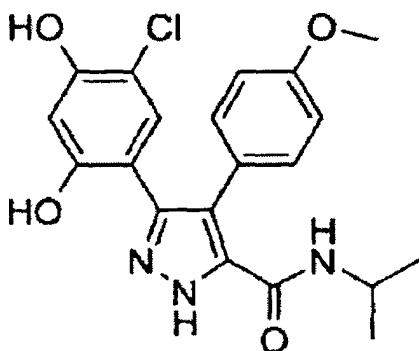
Beispiel 169

5-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylamid

LC-Retentionszeit 2,108 min $[M + H]^+$ 388,3/390,2 Chloraufspaltungsmuster.

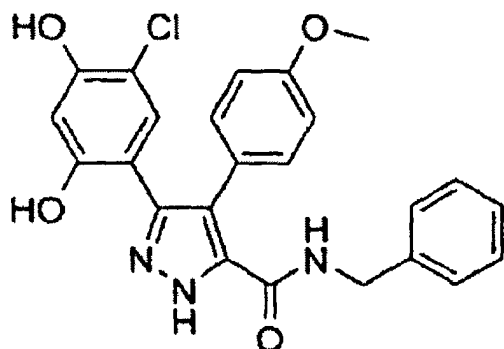
Beispiel 170

5-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäureisopropylamid

LC-Retentionszeit 2,204 min $[M + H]^+$ 402,3/404,3 Chloraufspaltungsmuster.

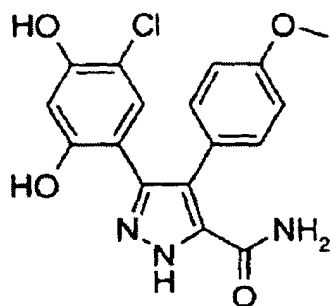
Beispiel 171

5-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäurebenzylamid

LC-Retentionszeit 2,421 min $[M + H]^+$ 450,3/452,3 Chloraufspaltungsmuster.

Beispiel 172

5-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäureamid



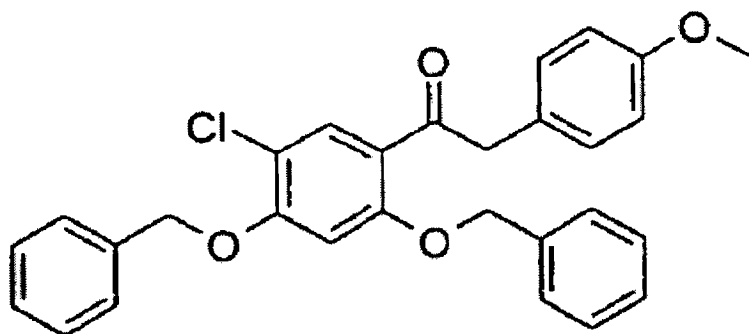
[0430] Beispiel 4 (1 Äq) wurde in wasserfreier DMF bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre aufgenommen. 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (2 Äq) wurde zugegeben, gefolgt durch N,N-Diisopropylethylamin (3 Äq). Die Reaktionsmischung wurde 5 min gerührt, wonach 0,88 wässriger Ammoniak (großer Überschuss) zugegeben wurde. Dies wurde alles bei Raumtemperatur unter Stickstoff 2 Tage lang rühren gelassen.

[0431] Die Reaktionsmischung wurde in 1 M HCl (aq) gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter NaCl (aq) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, durch präparative LC/MS gereinigt.

LC-Retentionszeit 1,920 min $[M + H]^+$ 360,2/362,2 Chloraufspaltungsmuster.

[0432] Example 179 wurde gemäß Schema 26 hergestellt.

1-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon

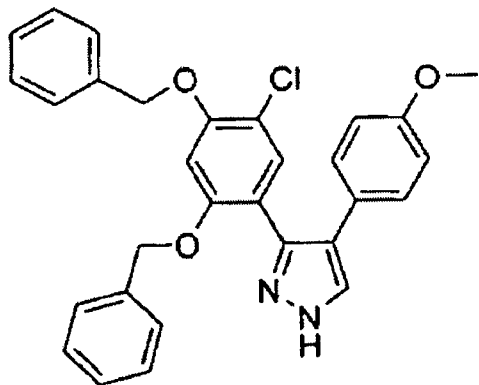


[0433] 1-(5-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (1 Äq) wurde in Acetonitril gelöst und Kaliumcarbonat (4 Äq) wurde portionsweise zugegeben.

[0434] Die Suspension wurde 5 Minuten gerührt, vor der Zugabe von Benzylbromid (2,4 Äq), und anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Stickstoff 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit Wasser verdünnt. Dies wurde in Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt eines Sirups. Dieser wurde mit 1:1-Diethylether:Hexan verrieben zum Erhalt von 1-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon als weißen Feststoff.

LC-Retentionszeit 3,019 min, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 475,3/473,3 Chloraufspaltungsmuster.

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-

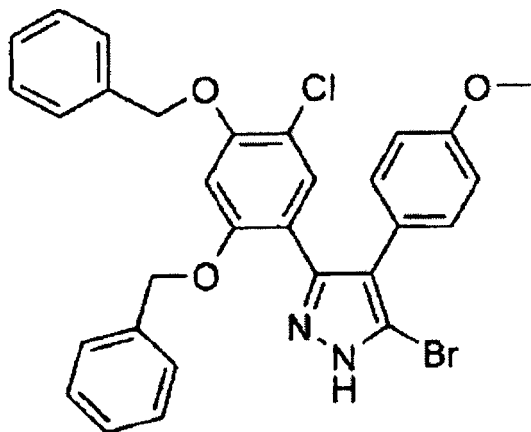


[0435] 1-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon wurde in Dimethylformamid-dimethylacetal (1,5 Äq) suspendiert. Wenige Tropfen DMF wurden um Erleichtern der Löslichkeit zugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf 110°C über Nacht unter einer Stickstoffatmosphäre erwärmt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Hydrazinhydrat (3 Äq) wurde zugegeben und die Lösung bei 80°C 2 h unter Stickstoff gerührt.

[0436] Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt zum Erhalt eines rosafarbenen Gummis. Dieser wurde mit 1:1 Diethylether:Hexan verrieben zum Erhalt von 3-(2,4-bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol als cremefarbenen Feststoff.

LC-Retentionszeit 2,848 min $[\text{M} + \text{H}]^+$ 497,3/499,3 Chloraufspaltungsmuster.

3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-5-brom-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol



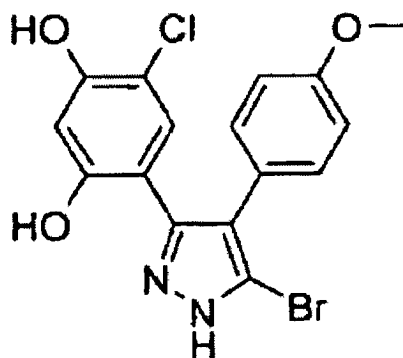
[0437] 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol (1 Äq) wurde in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. N-Bromsuccinimid (1 Äq) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein weiterer Anteil N-Bromsuccinimid (1 Äq) wurde zugegeben zur Vervollständigung der Bromierung in 45 Minuten.

[0438] Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und 5 Minuten gerührt. Danach wurde die Mischung in Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt, mit 5% Ethylacetat/Hexan eluiert zum Erhalt von 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-5-brom-4-(4-me-

thoxyphenyl)-1H-pyrazol als Schaum.

LC-Retentionszeit 2,845 min $[M + H]^+$ 575,3/577,3 Chloraufspaltungsmuster.

4-[5-Brom-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlor benzol-1,3-diol



[0439] 3-(2,4-Bisbenzyloxy-5-chlorphenyl)-5-brom-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol (1 Äq) wurde in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. 1 M Bortrichlorid in Dichlormethan (8 Äq) wurde zugetropft und die Lösung 30 min bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde zu gesättigter NaHCO_3 (aq) getropft und in Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, im Vakuum eingengt zum Erhalt eines weißen Feststoffs. Dieser wurde durch präparative LC/MS gereinigt zum Erhalt von 4-[5-Brom-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-6-chlorbenzol-1,3-diol (Beispiel 179) als weißen Feststoff.

LC-Retentionszeit 2,355 min $[M + H]^+$ 395,1/397,1/399,1 Monochlor/Monobrom-Aufspaltungsmuster.

[0440] Mehrere Beispiele von Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden von kommerziellen Quellen erhalten (z. B. ChemDiv Inc., San Diego, Kalifornien USA).

[0441] Die HSP90-Aktivität wurde unter Verwendung von inter alia den nachstehend beschriebenen Assays bestimmt.

Assayverfahren

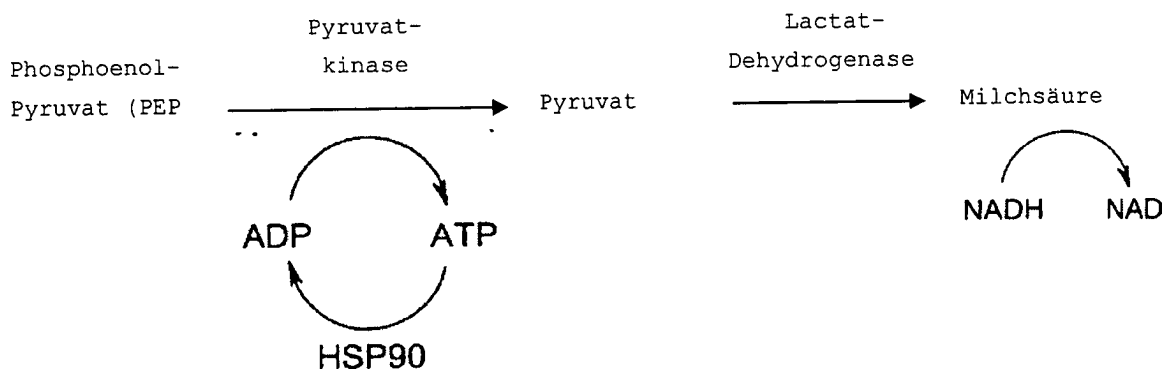
[0442] Zwei Verfahren wurden entwickelt zur Messung der intrinsischen ATPase-Aktivität von HSP90, unter Verwendung von Hefe-HSP90 als Modellsystem. Das erste Verfahren verwendet einen regenerierenden gekoppelten Enzymassay. Der zweite Assay, basierend auf der Verwendung von Malachitgrün für die Messung von anorganischem Phosphat wurde für High Throughput Screening (HTS) entwickelt, um neue HSP90-Inhibitor-Arzneimittelkandidaten zu identifizieren.

[0443] Molekulare Marker, die auf HSP90-Inhibierung hinweisen, wurden identifiziert (siehe z. B. Whitesell et al., 1994; Clarke et al., 2000), und diese können unter Verwendung von Western-Blotting-Techniken vollständig bestimmt werden.

[0444] Ein zellbasierendes ELISA (enzymgebundener Immunosorbent-Assay) ähnlich zu denjenigen, beschrieben für andere Proteine, und post-translationale Modifikationen (siehe z. B. Stockwell et al., 199; Versteeg et al., 2000) wurden auch entwickelt. Diese Technik stellt einen alternativen Higher Throughput Assay zur Bestimmung von pharmakodynamischen Endpunkten zur Beurteilung von HSP90-Inhibitoren bereit. Dieser Assay kann auch nützlich sein als zellbasierender primärer Screen zur Identifizierung von Verbindungen, die HSP90 durch einen Nicht-ATPase gezielten Mechanismus inhibieren. Ein Wachstumsinhibitionsassay wurde auch zur Bestimmung von Kandidaten für HSP90-Inhibitoren angewendet.

Gekoppelte Enzym-ATPase-Assay

[0445] Der ATPase-Assay wird ausgeführt unter Verwendung des durch Ali et al., 1993 beschriebenen Pyruvatkinase/Lactatdehydrogenase verknüpften Assay, wovon die Basis im folgenden Schema veranschaulicht wird:



[0446] Die ADP, die durch HSP90 erzeugt wird, wird durch Pyruvatkinase unter Verwendung von Phosphoenolpyruvat (PEP) als Substrat phosphoryliert zur Erzeugung von ATP und Pyruvat als Produkte. Pyruvat wird dann in Milchsäure durch Lactatdehydrogenase unter Verwendung von NADH, das in NAD umgewandelt wird, umgewandelt. Dieser Verbrauch an NADH-Konzentration führt zu einer Abnahme der Absorption bei 340 nm, die spektrophotometrisch aufgezeichnet wird. D. h. für jedes mol ADP, das durch die ATPase-Aktivität von HSP90 erzeugt wird, wird ein mol NADH verwendet. Es ist zu beachten, dass vor der Zugabe von HSP90 das Enzymsystem jegliches kontaminierendes ADP umwandelt, das im ATP-Substrat vorhanden ist, zu ATP. Dies ist wichtig für Enzyme wie HSP90, das eine stärkere Affinität für die Bindung von ADP als ATP zeigt.

Materialien

[0447] Die Chemikalien sind von höchster kommerziell erhältlicher Reinheit und alle wässrigen Lösungen werden in AR-Wasser hergestellt.

- (1) 1 M Tris-HCl-Puffer, pH 7,5.
- (2) 100 mM KCl.
- (3) 100 mM MgCl_2 .
- (4) 10 mg ml^{-1} Phosphoenolpyruvat (PEP, 108 294, Roche Diagnostics Ltd., Lewes, UK), gelagert bei 4°C.
- (5) 4 mg ml^{-1} ATP (A-9187, Sigma Aldrich Ltd., Poole, UK), gelagert bei -20°C.
- (6) 35,5 mg ml^{-1} NADH (837 075, Roche Diagnostics Ltd.), gelagert bei 4°C.
- (7) 10 mg ml^{-1} Pyruvatkinase (109 045, Roche Diagnostics Ltd.), gelagert bei 4°C.
- (8) 10 mg ml^{-1} Lactatdehydrogenase (127 221, Roche Diagnostics Ltd.), gelagert bei 4°C.
- (9) 15 mM Geldanamycin (in 100% DMSO), frisch hergestellt.

Verfahren

[0448] Das folgende Protokoll wurde verwendet:

- (1) Vermischen von: (a) 10 ml 1 M Trispuffer pH 7,5, (b) 20 ml 100 mM KCl und (c) 6 ml 100 mM MgCl_2 . Dies ist Puffer A und wird für die Dauer des Assays bei 37°C gehalten und dann am Ende jeden Tages verworfen.
- (2) Inkubation von etwas destilliertem Wasser (dH_2O) bei 37°C
- (3) Lösen von 12,8 mg ATP in 2 ml Puffer A und Halten auf Eis.
- (4) Lösen von 10 mg PEP in 1 ml Puffer A und Inkubation auf Eis.
- (5) Zugabe von 0,25 ml Puffer A zu 8,9 mg NADH und Stellen auf Eis.
- (6) Platzieren der Pyruvatkinase und Lactatdehydrogenase auf Eis.
- (7) Zugabe von (a) 360 μl Puffer A, (b) 520 μl dH_2O , (c) 80 μl ATP-Lösung und (d) 40 μl PEP-Lösung zur Referenzzelle.
- (8) Zugabe von (a) 360 μl Puffer A, (b) 490 μl dH_2O , (c) 80 μl ATP, (d) 40 μl PEP, (e) 20 μl Pyruvatkinase und (f) 2 μl Lactatdehydrogenase zu den Testzellen.
- (9) Vermischen der Inhaltsstoffe der Küvetten und Absorption bei 340 nm auf Null stellen. Dann Zugabe von 2 μl NADH, die Absorption sollte zunehmen. Folgen der Reaktion bei 37°C bis eine stabile Basislinie erhalten wird.
- (10) Zugabe des HSP90 zu den Testküvetten und Einstellen des Volumens der Küvetten auf 1 ml mit dH_2O und Verfolgen der Abnahme der Absorption bei 340 nm unter Verwendung eines geeigneten Spektrophotometers (z. B. Shimadzu UV-240).
- (11) Zugabe von 2 μl Geldanamycin und Verfolgen der Abnahme der Absorption bei 340 nm. Die HSP90-ATPase-Aktivität wird als Unterschied zwischen den Geschwindigkeiten in Schritten 9 und 10 angegeben.
- (12) Die Reaktionsgeschwindigkeit ($\text{mol min}^{-1} \text{ml}^{-1}$) wird von $\Delta\text{OD}/(1000 \times 6200 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1})$ erhalten, worin

der Wert 6200 der Extinktionskoeffizient von NADH ist. Dies kann in die spezifische Aktivität ($\text{mol ATP min}^{-1} \text{ mg}^{-1}$) oder Turnover ($\text{mol min}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) umgewandelt werden durch Dividieren der Geschwindigkeit durch die Masse (mg) oder molare Menge des in der Reaktion verwendeten HSP90.

Kommentare

- (1) Details der Reinigung des Hefe-HSP90-Proteins wurden zuvor beschrieben (Panaretou et al., 1998). Die ATPase-Aktivität von Hefe HSP90 bei 37°C ist ca. $0,7 \text{ mol ATP min}^{-1} \text{ mg Protein}$. Relativ zu anderen ATPasen ist diese Aktivität sehr gering und deshalb müssen HSP90-Präparationen äußerst rein sein.
- (2) Um zu zeigen, dass die gemessene ATPase-Aktivität auf HSP90 basiert, statt auf kontaminierender ATPase-Aktivität vom Hintergrund, muss gezeigt werden, dass die Aktivität Geldanamycin-sensibel ist.
- (3) Alle Assays wurden dreifach mit einer HSP90-Konzentration von $2 \mu\text{M}$ durchgeführt.
- (4) Dieser Assay ist relativ zeitraubend und der Durchsatz ist deshalb gering. Zur Vervollständigung jeden Assays dauert es ca. 60 min.

Malachitgrün-ATPase-Assay

[0449] Kolorimetrische Assays zur Bestimmung von Phosphat, auf Basis der Bildung eines Phosphomolybdatkomplexes, können in wenigen Schritten mit billigen Reagenzien durchgeführt werden und sind wohl geeignet für die Automatisierung für High Throughput Screening (siehe z. B. Cogan et al., 1999). Enzyme, die anorganisches Phosphat freisetzen, werden untersucht unter Verwendung der Reaktion des kationischen Farbstoffs, Malachitgrün, mit einem Komplex, gebildet durch die Reaktion des anorganischen Phosphats mit Molybdat zur Erzeugung einer blaugrünen Farbe mit einem Absorptionsmaximum bei 610 nm (siehe z. B. Baykov et al., 1988; Harder et al., 1994; Maehama et al., 2000). Dieses Verfahren wurde sowohl bei High Throughput (siehe z. B. Rumsfeld et al., 2000) und Ultra-High Throughput Screening-Formaten (z. B. z. B. Lavery et al., 2001) für eine Vielzahl von Nicht-HSP90-ATPasen verwendet. Dieses Verfahren ist jedoch kompliziert aufgrund der nicht-enzymatischen Hydrolyse von ATP in der Gegenwart von saurem Malachitgrün-Reagens, was zu einem Anstieg der Farbe führt (siehe z. B. Chan et al., 1986; Henkel et al., 1988). Dieses Verfahren wird durch Molybdat vermittelt und kann durch die Zugabe von Natriumcitrat sofort nach dem Reagenz überwunden werden (siehe z. B. Lanzetta et al., 1979; Schirmer et al., 1998; Baginski et al., 1975). Diese Modifikation wurde auf den 96-Well-Mikrotiterplatten-Assay, der zuvor für andere ATPasen beschrieben wurde (siehe z. B. Lanzetta et al., 1979) angepasst zur Erzeugung des folgenden Protokolls für die HSP90 ATPase, die zum High Throughput Screening geeignet ist.

Materialien

[0450] Die Chemikalien haben die höchste kommerziell erhältliche Reinheit und alle wässrigen Lösungen wurden in AR-Wasser hergestellt. Aufgrund der Notwendigkeit, die Kontamination mit anorganischem Phosphat zu minimieren, sollte man Vorsicht walten lassen im Hinblick auf die Lösungen und die Apparate, die in den Assays verwendet werden. Glasgeräte und pH-Messvorrichtungen werden vor der Verwendung mit doppelt destilliertem oder deionisiertem Wasser gespült und, wenn immer möglich, sollten Kunststoffgeräte verwendet werden. Für alle Verfahren werden Handschuhe getragen.

- (1) Immulon 96-Well (thermo Labsystems, Basingstoke, UK) oder Clinplate-384-Well-Flachboden-Polystyrol-Multivertiefungsplatte (Thermo Labsystems).
- (2) Assaypuffer aus (a) 100 mM Tris-HCl, pH 7,4, (b) 20 mM KCl, (c) 6 mM MgCl_2 . Gelagert bei 4°C.
- (3) 0,0812% (G/V) Malachitgrün (M 9636, Sigma Aldrich Ltd., Poole, UK). Gelagert bei Raumtemperatur.
- (4) 2,32% (G/V) Polyvinylalkohol USP (P 1097, Sigma Aldrich Ltd., Poole, UK) in siedendem Wasser (siehe Kommentar 1), man lässt abkühlen und lagert bei Raumtemperatur.
- (5) 5,72% (G/V) Ammoniummolybdat in 6 M Salzsäure. Gelagert bei Raumtemperatur.
- (6) 34% (G/V) Natriumcitrat. Gelagert bei Raumtemperatur.
- (7) ATP, Dinatriumsalz, spezielle Qualität (519979, Boehringer Mannheim Lewes, UK). Gelagert bei 4°C.
- (8) E. coli-exprimiertes Hefe-HSP90-Protein, gereinigt zu > 95% (siehe z. B. Panaretou et al., 1998) und bei -80°C als 10 μl Aliquots, enthaltend 0,5 mg Protein, gelagert.

Verfahren

[0451] Das folgende Verfahren wurde verwendet:

- (1) Am Tag der Verwendung wird das Malachitgrün-Reagenz von den Stammlösungen verdünnt. Mischen von (a) 2 Teilen Malachitgrün, (b) 1 Teil Polyvinylalkohol, (c) 1 Teil Ammoniummolybdat und (d) 2 Teilen Wasser. Zu Anfang ist das Reagenz von dunkelbrauner Farbe, aber nach Stehenlassen bei Raumtempe-

ratur für ca. 2 h bekommt es eine goldgelbe Farbe und ist einsatzbereit.

(2) Für die High Throughput Screening-Assays werden die Testverbindungen zu 200 µM in 2,0% DMSO gelöst und in Tochterplatten, erhalten von den chemischen Bibliotheken, gehalten. Überführen von 5 µl jeder Probe von der Tochterplatte zu jeder Vertiefung der Assayplatte unter Verwendung von automatisierten Geräten (siehe Kommentar 3). Dies ergibt eine Endkonzentration in der Vertiefung von 40 µM. Die erste und letzte Reihe der 96-Wellplatte enthält lediglich Lösungsmittel und stellt die Kontroll- bzw. Hintergrundwerte dar.

(3) Um einen IC₅₀-Wert zu bestimmen, Herstellen einer Reihe von Stammkonzentrationen der Verbindung in DMSO. Fünf geeignete Konzentrationen werden verwendet, abhängig von der relativen Potenz jeder Verbindung. Überführen von 1 µl Aliquot jeder Konzentration zu den Vertiefungen der Assayplatte und Zugabe von 4 µl Assaypuffer.

(4) Lösen des ATPs im Assaypuffer zum Erhalt einer Stammkonzentration von 2,5 mM und Lagern bei Raumtemperatur.

(5) Zugabe eines 10 µl Aliquots der ATP-Lösung zu jeder Vertiefung zum Erhalt einer Endassay-Konzentration von 1 mM.

(6) Gerade vor Verwendung Auftauen des HSP90-Proteins auf Eis und Suspendieren in gekühltem Assaypuffer auf eine Stammkonzentration von 0,25 mg/ml und auf Eis lagern. Beginn der Inkubation durch Zugabe von 10 µl Stamm-HSP90 zu jeder Vertiefung, außer den Hintergrundvertiefungen, die 10 µl Assaypuffer erhalten, was zu einem Endassayvolumen von 25 µl führt.

(7) Schütteln der Platten (ca. 2 min) unter Verwendung eines Plattenschüttlers (z. B. Wellmixx (Thermo Lab-systems) oder MTS4 8IKA-Schüttler), Verschließen mit Kunststoffilm und Inkubieren bei 37°C für 3 h.

(8) Zur Beendigung der Inkubation Zugabe von 80 µl Malachitgrün-Reagenz zu jeder Vertiefung und erneutes Schütteln der Platten.

(9) Zugabe von 10 µl 34% Natriumcitrat (siehe Kommentar 2) zu jeder Vertiefung und erneutes Schütteln. Dies führt zur Entwicklung der blaugrünen Farbe in den Kontrollen, während der Hintergrund gelblich ist.

(10) Messen der Absorption bei 620 nm unter Verwendung eines geeigneten Plattenablesers (z. B. Victor 2, Perkin Elmer Life Sciences, Milton Keynes, UK). Unter den obigen Bedingungen ist die Kontrollabsorption 0,7 bis 1,0, während der Hintergrund 0,15 bis 0,20 ist; das Signal zu Hintergrundverhältnis ist ca. 30. Der Z'-Faktor (siehe z. B. Zhang et al., 1999), berechnet von den unter Verwendung dieser Bedingungen erhaltenen Daten war 0,8, was auf einen Assay hinweist, der für Screening-Zwecke hoch geeignet ist.

Kommentare

(1) Der Polyvinylalkohol löst sich in siedendem Wasser nur mit Schwierigkeiten und 2- bis 3-ständiges Rühren ist notwendig.

(2) Das Zeitintervall zwischen Zugabe des Malachitgrün-Reagenzes und des Natriumcitrats sollte so kurz wie möglich gehalten werden, um die nicht-enzymatische Hydrolyse von ALP zu reduzieren. Sobald das Natriumcitrat zugegeben wird, ist die Farbe bis zu 4 h bei Raumtemperatur stabil.

(3) Verbindungen können den Assayplatten unter Verwendung eines Rapidplate 96/384 (Zymark, Runcorn, UK) zugefügt werden. Ein Multidrop 384-Dispenser (Thermo Labsystems, Basingstoke, UK) wird geeigneterweise verwendet, um Reagenzien der Platte zuzufügen.

(4) Die Assaybedingungen wurden im Hinblick auf Zeit, Protein und Substratkonzentration optimiert, um eine Linearität der Enzymaktivität beim beschriebenen Protokoll zu erreichen.

(5) Das obige Assayprotokoll wird mit 96-Wellplatten verwendet, aber eine Verringerung des Volumens erlaubt vollständig die Verwendung von 384-Wellplatten.

(6) Signal zu Hintergrund (S/N) wird unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet:

$$(S - B) / \sqrt{(SD \text{ von } S)^2 + (SD \text{ von } B)^2}$$

(7) Um die spezifische Aktivität von HSP90 zu bestimmen, wird ein Bereich von anorganischen Phosphatkonzentrationen (0–10 µM) hergestellt, und die Absorption bei 620 nm, wie beschrieben, gemessen. Die spezifische Aktivität wird aus der resultierenden Kalibrierungskurve berechnet.

Westernblot-Assay

[0452] Die zellulären Wirkungen von HSP90-Inhibitoren können unter Verwendung einer Anzahl von molekularen Markern gemessen werden. Wie bereits erwähnt, führt die HSP90-Inhibierung zur Depletion verschiedener wichtiger zellulärer Signalproteine. RAF-1 ist vollständig detektierbar durch Western-Blot, und es wurde gezeigt, dass es in einer Anzahl von menschlichen Tumorzelllinien nach Konsultieren mit HSP90-Inhibitoren sich vermindern (siehe z. B. Kelland et al., 1999; Hostein et al., 2001; Schulte et al., 1998; Clarke et al., 2000). De-

pletion wird normalerweise nach 6 h beobachtet, wobei die maximale Depletion nach 24 h auftritt. Ebenso wird RAF-1 kann die Depletion verschiedener anderer HSP90-Klientenproteine durch Immunoblot gemessen werden, z. B. CDK4, ERBB2. Es ist jedoch wichtig, zu bemerken, dass manche dieser Proteine Zelllinienspezifisch werden, z. B. wird ERBB2 hauptsächlich in Brust-, Schilddrüsen-, Nieren- und manchen Eierstocktumorzelllinien exprimiert. Ein anderer sehr wichtiger Marker der HSP90-Inhibierung ist das Hitzeschockprotein 70 (HSP70). Es wurde von einem HSF-1 (Hitzeschockfaktor 1) abhängigen Anstieg der HSP70-Niveaus durch uns und andere Gruppen (siehe z. B. Whitesell et al., 1994; Clarke et al., 2000) berichtet, und dieser Effekt kann als positiver Indikator der HSP90-Inhibitorwirkung dienen. Das beschriebene Immunoblot-Verfahren basiert auf Standardtechniken, aber wird detailliert zur Erleichterung der Bezugnahme beschrieben.

Materialien

[0453] Chemikalien sind von höchster kommerziell erhältlicher Reinheit.

- (1) 17 AAG, Geldanamycin und Radicol werden als 2 mM Stammlösung in DMSO bei -20°C gelagert.
- (2) Menschliche Tumorzelllinien (z. B. von ATCC) werden in Dulbecco's modifiziertem Eagle-Medium (DMEM), ergänzt mit 4500 mg/ml Glucose, 10% fötalem Rinderserum (FBS), 200 mM L-Glutamin und 5 ml nicht-essentiellen Aminosäuren in einer feuchten Atmosphäre bei 5% CO_2 bei 37°C gewachsen.
- (3) Lysepuffer: (a) 150 mM NaCl, (b) 50 mM Tris-HCl, (c) 1% NP40, (d) 0,2% Natriumdodecylsulfat (SDS), (e) 2 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), (f) 10 $\mu\text{g/l}$ Aprotinin, (g) 10 $\mu\text{g/l}$ Leupeptin, (h) 1 mM Natriumorthovanadat, (i) 0,5 mM Dithiothreitol (DTT), (j) 0,5 mM NaF, (k) 0,5 mM β -Glycerophosphat. Herstellung wie benötigt und Lagerung bei -20°C .
- (4) Bicinchoninsäure (BCA)-Proteinassayreagentien (PerBio Science UK, Ltd., Chester, UK).
- (5) Caseinblockierungspuffer (0,5% Casein, 0,02% Thimerosal in PBS). Lagerung bei 4°C bis zu 2 Wochen.
- (6) Waschpuffer (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, PBS), enthaltend 0,05% Tween 20).
- (7) Tris-Glycindergradienten-polyacrylamid-vorgefertigte Gele (4–20%) (1 mm dick) (Novex, InVitrogen, Groningen, NL).
- (8) Nitrocellulosemembran (0,2 μm Porengröße) (InVitrogen, Groningen, NL).
- (9) Ponceau Red-Färbemittel (2% G/V in 30% TCA/30% BSA, Sigma Aldrich Ltd., Pool, UK).
- (10) Verstärkte Chemilumineszenz (SuperSignal)-Reagenzien (PerBio Science UK, Ltd., Chester, UK).
- (11) Photographischer Film (Hyperfilm ECL, Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, Bucks, UK).

Verfahren

[0454] Das folgende Protokoll wurde verwendet:

- (1) Lysezellen (ca. 4×10^6) in 100 μl Lysepuffer 30 min auf Eis. Nach Zugabe des Lysepuffers Scheren der Zellen durch Auf- und Abpipettieren unter Verwendung einer Gilson P200-Pipette.
- (2) Schleudern der Lysate für 10 min bei 13.000 U/min bei 4°C , Zurückgewinnen des Überstands und Lagern bei -70°C .
- (3) Bestimmung der Proteinkonzentration unter Verwendung von BCA-Proteinassayreagenzien.
- (4) Laden von Proben von Zelllysaten (50 μg Protein/Bahn) auf Gel und Trennen der Proteine durch SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE) unter Verwendung eines 4–20% Trisglycingerls.
- (5) Transfer von Proteinen auf Nitrocellulosemembran unter Verwendung von optimalen Bedingungen für die verfügbaren Geräte. Zum Beispiel 150 mA für 2 h unter Verwendung des Mighty Small Transfersystems (Hoeffer TE22 Mini Tank Transphor Unit, Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, Bucks, UK). Bei dieser Stufe wird die Membran üblicherweise mit Ponceau Red-Lösung 5 min angefärbt, um Proteinbande zu visualisieren und gleichmäßiges Beladen zu überprüfen.
- (6) Blocken der geblotteten Nitrocellulosemembran in Casein-Blockierungspuffer für mindestens 1 h bei Raumtemperatur unter konstantem Schütteln (z. B. unter Verwendung von Gyro-Rocker STR9 (Stuart)).
- (7) Verdünnen aller primären Antikörper auf die empfohlene Verdünnung (siehe nachstehende Tabelle) im Casein-Blockierungspuffer und Inkubieren mit der Nitrocellulosemembran über Nacht bei Raumtemperatur unter Schütteln.
- (8) Zweimaliges Waschen der Nitrocellulosemembran für 10 min, jeweils mit Waschlösung und Inkubieren des entsprechenden Enzym-gekennzeichneten sekundären Antikörpers (siehe nachstehende Tabelle) für 1 h bei Raumtemperatur unter Schütteln. Sowohl Anti-Maus- als auch Anti-Kaninchen-sekundärer Antikörper wurden 1:1000 in Caseinblockierungspuffer verdünnt.
- (9) Waschen der Nitrocellulosemembran viermal für 10 min jeweils mit Waschlösung.
- (10) Visualisieren der Proteinbanden unter Verwendung von verstärkten Chemilumineszenzreagenzien, wie beschrieben durch den Hersteller und Belichten des photographischen Films (benötigt üblicherweise zwischen 1 und 5 min Belichtung).

Tabelle 3 Quellen und Verdünnungen von Antikörpern, verwendet für Western-Blot			
Markerprotein	Quelle	Primäre Antikörper-Verdünnung	Sekundärer Antikörper (a)
Polyklonales Kaninchen RAF-1 (C-19)	(b)	1:500	Anti-Kaninchen-IgG-HRP
Monoklonale Maus HSP70 SPA-810	(c)	1:1000	Anti-Maus-IgG-HRP
Polyklonales Kaninchen CDK4 (C-22)	(b)	1:1000	Anti-Kaninchen-IgG-BRP

(a) Alle von: Amersham Pharmacia Biotech., Little Chalfont, Rucks, UK.

(b) Santa Cruz Biotechnology, Inc., Autogen Bioclear UK, Ltd., Caine, UK.

(c) Bioquote, York, UK

Kommentare

(1) Die Proteinbanden werden normalerweise visuell ausgewertet. Es zeigte sich, dass Densitometrie ein unzulässiges Verfahren zur Bestimmung der HSP70-Expression ist, da die Intensität der Bande den linearen Bereich des photographischen Films übersteigen kann.

(2) Es ist wichtig zu beachten, wenn die Zeitpunkte für das Experiment ausgewählt werden, dass in manchen Zelllinien sich RRF-1-Proteinspiegel nach 24 h erholen.

(3) Western-Blot wird derzeit in einem 17AAG Phase I klinischen Versuch verwendet, um diese pharmakodynamischen Marker in peripheren Blutlymphozyten und Tumorgewebe zu analysieren, um zu bestimmen, ob die Verbindung über ihren vorgeschlagenen Mechanismus wirkt.

(4) RAF-1 wird nicht in allen peripheren Blutlymphozyten exprimiert und zeigt eine Schwankung zwischen Patienten (unveröffentlichte Beobachtungen). Es wurde beobachtet, dass ein weiterer Marker zur Bestimmung der Klientenprotein-Depletion in peripheren Blutlymphozyten die Tyrosinkinase, LCK, ist.

(5) Erhöhte Expression von HSP70 nach HSP90-Inhibierung kann auch am Messenger-RNA-Niveau gemessen werden. Solch eine Methodologie zur Bestimmung der Wirkungen der HSP90-Inhibitoren auf die Expression von HSP70 und andere Gene unter Verwendung von Mikroarray-Analyse wurde veröffentlicht (siehe z. B. Clarke et al., 2000).

ELISA

[0455] Obwohl Western-Blot eine universell anwendbare Technik zur Bestimmung der Spiegel der Proteinexpression in Zelllinien und Gewebelysaten wurde, ist die Anzahl von Proben, die in jedes Gel eingeschlossen werden kann, begrenzt. Außerdem werden relativ große Anzahl von Zellen benötigt, um Proteine zu detektieren, die zu einem geringen Niveau exprimiert werden, und eine präzise Quantifizierung ist schwierig.

[0456] Zellbasierende ELISA-Verfahren (siehe z. B. Stockwell et al., 1999; Versteeg et al., 2000) bieten verschiedene Vorteile zum Bestimmen der pharmakodynamischen Wirkungen neuer Mechanismus-basierender Inhibitoren und können das Verfahren der Wahl zum Vergleich zum Inhibitoren sein, die während des iterativen Prozesses der Lead-Identifizierung und Optimalisierung identifiziert werden. Diese Technik kann verwendet werden, um die Wirksamkeit von Verbindungen schnell einzuordnen, sowie um die molekularen Mechanismen und deren Wirkung zu untersuchen. Der erhöhte Probendurchsatz, der mit ELISA möglich ist, bedeutet, dass Verbindungen gleichzeitig in verschiedenen Replikaten zu unterschiedlichen Dosierungen und Belichtungszeiten untersucht werden können. Auch kann die Anzahl an Zellen, die pro Beobachtung benötigt werden, deutlich vermindert werden, verglichen mit denjenigen, die für Immunoblots notwendig sind. Die Assays werden direkt mit in Mikrotiterplatten gewachsenen und behandelten Zellen durchgeführt, wodurch die Notwendigkeit zum Herstellen von Zelllysaten entfernt wird. ELISA-Techniken können theoretisch auf jedes zelluläre Protein oder post-translationale Modifizierung, für die ein Antikörper erhältlich ist, angewendet werden, und die Ergebnisse sind mindestens halbquantitativ.

Materialien

[0457] Chemikalien sind von höchster kommerziell erhältlicher Reinheit.

(1) Menschliche Kolontumorzelllinien (z. B. HCT116 und HT29 von American Tissue Culture Collection, ATCC), gewachsen in Dulbecco's modifiziertem Eagle-Medium (DMEM (CSSD, Institute of Cancer Re-

- search, London, UK), ergänzt mit 4500 mg/ml Glucose, 10% fötalem Rinderserum (FBS), 200 mM L-Glutamin und 5 ml nicht-essentiellen Aminosäuren in befeuchteter Atmosphäre von 5% CO₂ bei 37°C.
- (2) 96-Well-Falcon-clear Mikrotitergewebekulturplatten (BD Labware, Hospital Management and Supplies, Ltd., Northampton, UK).
- (3) DMSO, verdünnt in dH₂O (8%).
- (4) HSP90-Inhibitoren zu benötigten Konzentrationen, gelöst in DMSO.
- (5) Fixierungslösung (0,25% Glutaraldehyd, 3% Paraformaldehyd und 0,25% Triton-X 100) alle von Sigma Aldrich Ltd., Poole, UK).
- (6) Blockierungslösung (5% Trockenmilch (Marvel) in PBS), täglich hergestellt.
- (7) Anti-HSP70-monoklonaler Antikörper (SPA 810, Bioquote, York, UK)
- (8) DELFIA®-Waschpuffer, Verstärkungslösung, Assaypuffer und Europium-markierte Anti-Maus-IgG (1244–1330) (PerkinElmer Life Sciences, Milton Keynes, UK).
- (9) BCA-Proteinassay-Reagenzien (Perbio Science UK Ltd., Chester, UK).

Verfahren

[0458] Das folgende Protokoll wurde verwendet:

- (1) Manuelles Ausplattieren von Zellen (42.000 Zellen/ml; 8000 Zellen/190 µl/Vertiefung) oder Verwendung eines Multidrop Dispensers (Thermo Labsystems, Basingstoke, UK).
- (2) Inkubieren von Zellen für 36 Stunden bei 37°C in einer 5% CO₂-Atmosphäre.
- (3) Zugabe von 10 µl 8% DMSO (Kontrolle) oder Verbindung, gelöst in 8% DMSO zu jeder Vertiefung (dies resultiert in einer Endkonzentration von 0,4% DMSO in jeder Vertiefung).
- (4) Inkubieren von Zellen in der Gegenwart von DMSO oder einer Verbindung bis zu 48 h.
- (5) "Ausschlenzen" des Mediums mit der Hand und Fixieren und, Permeabilisieren der Zellen durch die Zugabe von 100 µl Fixierungslösung. Inkubieren bei 37°C für 30 min.
- (6) Zweimaliges Waschen der Platten in PBS unter Verwendung eines automatischen Waschers (Wellwash 5000–10 Plattenstapler-Wäscher oder Wellwash Ascent-Einzelplattenwäscher, Thermo Labsystems, Basingstoke, UK).
- (7) Blockieren der Platten durch Zugabe von Blockierungslösung (100 µl) und Inkubieren für 30 min.
- (8) Zugabe von 100 µl primärer Antikörper, verdünnt auf 0,95 µg/ml in PBS zu jeder Vertiefung und Inkubieren der Platten für 1,5 h. Waschen der Platten einmal mit DELFIA®-Waschlösung.
- (9) Zugabe von 100 µl Europium-markiertem Anti-Maus-IgG, verdünnt in DELFIA®-Assaypuffer auf 75 ng/ml und Inkubieren für 1 h. Einmaliges Waschen der Platten mit DELFIA®-Waschlösung wie zuvor.
- (10) Zugabe von 100 µl DELFIA®-Verstärkungslösung zu jeder Vertiefung.
- (11) Messung der Fluoreszenz (615 nm) in Victor 2 1420-Multilabel-Zähler (PerkinElmer Life Sciences, Milton Keynes, UK) unter Verwendung von zeitaufgelöstem Messmodus.
- (12) Waschen der Platten einmal mit PBS und Messung der Proteinkonzentration durch die Zugabe von 200 µl BCA-Reagenz zu jeder Vertiefung, Schütteln für 1–2 min und Inkubieren für 30 min bei 37°C. Auslesen der Absorption bei 570 nm.
- (13) Exprimieren der ELISA-Ergebnisse durch Normalisieren auf Protein in der Vertiefung (Eu-Counts (cpm), dividiert durch OD@570 nm). Vergleichen der Wirkung von HSP90-Inhibitoren auf HSP70-Expression mit DMSO-behandelten Kontrollen.

Kommentare

- (1) In 96 Vertiefungsplatten-plattierten Zellen wurden in einer Kunststoffbox inkubiert, um das Verdampfen von den äußeren Vertiefungen zu vermindern. Außerdem werden ELISA-Inkubationsschritte in einem 37°C-Laborinkubator und in einer feuchten Umgebung, z. B. einer Kunststoffbox, die mit feuchtem Tissue-Papierversehen ist, durchgeführt.
- (2) Alle Zugaben zur Mikrotiterplatte können durchgeführt werden unter Verwendung einer Multichannel-Pipette oder für eine größere Anzahl von Platten eines automatischen Spenders, wie einem Multidrop (Thermo Labsystems, Basingstoke, UK).
- (3) Zur Einfachheit, falls die Wirkungen der Verbindungen zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht werden, kann das ELISA in Chargen durchgeführt werden, wobei die Platten (in einem Behälter) nach dem Fixierungsschritt bei 4°C gelagert werden. In diesem Fall werden die Platten nur einmal nach der Fixierung gewaschen und erneut sofort vor dem ersten ELISA-Schritt (Schritt 6 oben). Außerdem können alle Platten für die anschließende Proteinabschätzung gelagert werden.
- (4) Reproduzierbarkeit sowohl der gemessenen Europium-Counts und der Proteinmessungen war zwischen 10–15% (CV).
- (5) DELFIA®-Reagenzien (siehe z. B. Hemmila und Webb, 1997) wurden routinemäßig in zellbasierenden

ELISAs verwendet. Der Endpunkt ergibt eine hohe Empfindlichkeit, und die zeitaufgelösten Messungen vermindern die Interferenz von nicht-spezifischer Fluoreszenz. Es ist jedoch auch möglich, ein Meerrettich-peroxidase-zweites Antikörperkonjugat und entweder ein kolorimetrisches (z. B. Tetramethylbenzidin) oder Chemilumineszenzreagenz (z. B. ECL-Reagenz (Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, Bucks, UK) zur Endpunktmessung zu verwenden.

(6) Es wird empfohlen, eine Blindprobe, bestehend aus lediglich einem zweiten Antikörper (z. B. keinen ersten Antikörper) zusammen mit einer entsprechenden ersten Antikörperkontrolle (z. B. Isotypen-angepasstem IgG) in Assays während dem Verfahren zur Optimierung der Reagenzkonzentrationen einzuschließen.

Wachstumsinhibierungsassay

[0459] Der verwendete Wachstumsinhibierungsassay basierte auf dem zuvor beschriebenen (Kelland et al., 1993). HCT116 und HT29 menschliche Kolontumorzellen (American Tissue Culture Collection) wurden in 96-Vertiefungsgewebekulturplatten (ca. 1600–2000 Zellen pro Vertiefung) gesät und 36 Stunden anhaften gelassen. Acht Vertiefungen wurden mit einer Einfachkonzentration von einem Bereich von Verbindungskonzentrationen behandelt und 96 Stunden inkubiert. Zellen wurden fixiert unter Verwendung von eiskaltem 10% Trichloressigsäure (TCA). Platten wurden dann fünfmal mit Wasser gewaschen, luftgetrocknet und mit 0,4% Sulforhodamin B (SRB) in 1% Essigsäure 10 min angefärbt. Die SRB-Färbung wurde in 10 mM Tris-HCl gelöst und die Absorption bei 540 nm unter Verwendung eines Titertek Multiscan MCC/340 MKII-Plattenleser (Flow Laboratories, IEC, Basingstoke, Hampshire) gemessen. Die Absorptionswerte entsprechen dem Gesamtproteingehalt und werden als Maß für das Zellwachstum verwendet. Diese Werte wurden auf log/lineares Koordinatenpapier aufgetragen, und der IC_{50} wurde als Arzneimittelkonzentration berechnet, die das Zellwachstum um 50%, verglichen mit dem Kontroll-Zellwachstum inhibiert.

Biologische Daten

Malachitgrün-ATPase-Assay

[0460] Die Inhibierung von HSP90-ATPase-Aktivitäten (IC_{50} , $\pm SD$, falls $n = 3,5$) für verschiedene Verbindungen der Erfindung, untersucht unter Verwendung des oben beschriebenen Malachitgrün-Assays, sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Eine Substratkonzentration von 1 mM ATP (K_m 0,44 mM) wurde verwendet. Werte für Geldanamycin und 17AAG sind zum Vergleich eingeschlossen. In dem gekoppelten Enzymassay besitzt Geldanamycin einen IC_{50} von 5 μM .

Tabelle 4 HSP90-ATPase-Inhibierung	
Verbindung	IC_{50} (μM)
CCT018159	$9,2 \pm 0,65$
CCT018158	19,0
CCT018157	$60,5 \pm 8,0$
CCT018156	$52,8 \pm 12$
CCT016391	> 100
Geldanamycin	$4,8 \pm 0,8$
17AAG	$8,7 \pm 2,3$

Western-Blot-Assay

[0461] Die Wirkung von CCT018159 auf HSP70 und Klientenprotein (CDK4)-Expression wurde bestimmt unter Verwendung des Western-Blot-Assays, wie oben beschrieben. Die Erhöhung von HSP70 nach Kontaktieren mit der Verbindung (auch beobachtet unter Verwendung des zellbasierenden ELISA) wurde bestätigt.

[0462] [Fig. 1](#) ist ein Immunoblot, der die Expression von HSP70 (induziert) und RAF-1 (depletiert) zu verschiedenen Zeiten nach Kontaktieren von A2780-menschlichen Eierstock-Krebszellen mit 17AAG (60 nM Äquivalent zu $5 \times IC_{50}$) zeigt.

[0463] [Fig. 2](#) ist ein Immunoblot, der die Expression von CDK4 (depletiert), HSP70 (induziert) und GAPDH nach 24 Stunden nach Kontaktieren von HT29-Zellen mit verschiedenen Konzentrationen von CCT0181158

und 17AAG zeigt.

[0464] In HT29-Zellen erhöhte CCT018159 die HSP70-Expression. Das Ausmaß, zu dem dieses Protein erhöht wurde, nach Kontaktieren der Verbindung war ähnlich zu der, die für 17AAG beobachtet wurde. Glyceraldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH) wurde verwendet, um die Proteinbeladung in jeder Bahn zu vergleichen.

[0465] Zu den gleichen Zeitpunkten und unter Verwendung der gleichen Konzentration der Verbindung wurde das Klientenprotein CDK4 depletiert. Diese Ergebnisse sind ähnlich zu denjenigen, die mit 17AAG und anderen HSP90-Inhibitoren beobachtet wurden (Kelland et al., 1999; Hostein et al., 2001; Schulte et al., 1998).

ELISA

[0466] Die Wirkung verschiedener erfindungsgemäßer Verbindungen auf die Expression des molekularen Markers HSP70 wurde bestimmt unter Verwendung des zellbasierenden ELISA und eines spezifischen monoklonalen Antikörpers auf HSP70 in HCT116-Zellen, wie oben beschrieben. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Zelluläres Protein nach Kontaktieren der Verbindung wurde unter Verwendung von BCA-Assay, wie in dem Verfahren beschrieben, bestimmt.

Tabelle 5 Auswirkungen auf molekulare Marker				
Verbindung	%Anstieg (Normalisierte Europium-Counts, verglichen mit DMSO-Kontrollen) in HSP70		Zelluläres Protein (% DMSO-Kontrollen)	
DMSO	100	100	100	100
1 μ M Geldanamycin	169	270	75,3	46,3
10 μ M CCT018159	158	278	20,8	50,0
10 μ M CCT018157	105	103	21,2	91,3
10 μ M CCT016391	–	95,0	–	96,8

[0467] Die Ergebnisse zeigen, dass in HCT116-Zellen HSP70 bis zu 2,8-mal induziert wurde, nach Kontaktieren mit CCT018159 (10 μ M) für 48 Stunden. Zur gleichen Zeit wurden das zelluläre Protein, gemessen durch BCA um 50–80% der DMSO-Kontrollen vermindert. Diese Ergebnisse sind ähnlich zu denjenigen, erhalten mit Geldanamycin (1 μ M). Dies ist ein Beispiel der Zellwachstumsinhibierung bei der Konzentration einer Verbindung, die auch in der Depletion von Klientenproteinen und Erhöhung von HSP90 resultiert.

Wachstumsinhibierungs-Assay

[0468] Die Wirkungen von verschiedenen erfindungsgemäßen Verbindungen auf das Wachstum von HCT116 und HT29-menschlichen Colontumorzelllinien, bestimmt unter Verwendung des oben beschriebenen Wachstumsinhibierungs-Assays sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6 96 Stunden-Wachstumsinhibierung		
Verbindung	IC ₅₀ (μ M)	
	HCT116	HT29
CCT018159	4,5	13,5
CCT018157	26,0	14,0
Geldanamycin	0,07	0,05
17AAG	0,1	0,01

[0469] Obiges beschreibt die Prinzipien, bevorzugte Ausführungsformen und Wirkungsweisen der vorliegenden Erfindung.

[0470] Eine Anzahl von Patenten und Publikationen sind oben angeführt, um die Erfindung und den Stand der Technik, den die Erfindung betrifft, vollständiger zu beschreiben und zu offenbaren. Die vollständigen Zitate dieser Literaturhinweise werden nachstehend angeführt.

- Ali JA, Jackson AP, Howells AJ und Maxwell A. 1993 "The 43-kilodalton N-terminal fragment of the DNA gyrase β Protein hydrolyses ATP and binds coumarin drugs", *Biochemist*, Band 32, S. 2717–2724.
- Anderson C, Freeman J, Lucus LH, Farley M, Daihoumi H und Widlanski TS. 1997 "Estrone sulfatase: probing structural requirements for substrate and inhibitor recognition", *Biochemistry*, Bd. 36, S. 2586–2594.
- Argon Y und Sirren BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with Protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Bd. 10, S. 495–505.
- Baginski ES, Epstein E und Zak B. 1975 "Review of phosphate methodologies", *Ann. Clin. Lab. Sci.*, Bd. 5, S. 399–416.
- Baker W, Chadderton J, Harborne JB und Ollis WD. 1953 "Pt 1. A new synthesis of isoflavones", *J. Chem. Soc.*, S. 1852.
- Baker W, Harborne JB und Ollis WD. 1953 "Pt II. A new synthesis of isoflavones, 5:7:2'-trihydroxyisoflavones", *J. Chem. Soc.*, S. 1860.
- Bass RJ. 1976 "Synthesis of chromones by cyclization of 2-hydroxyphenyl ketones with boron trifluoride-diethyl ether and methanesulphonyl chloride", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, S. 78.
- Baykov AA, Evtushenko OA und Avaeva SM. 1988 "A malachite green procedure for orthophosphate determination and its use in alkaline phosphatase-based enzyme immunoassay", *Anal. Biochem.*, Bd. 171, S. 266–270.
- Berk SC, Knochel P und Yeh MOP. 1988 "General approach to highly functionalized benzylicorganometallics of zinc and copper", *J. Org. Chem.*, Bd. 53, S. 5789–5791.
- Chan KM, Delfert D und Junger KD. 1986 "A direct colorimetric assay for Ca^{2+} stimulated ATPase activity", *Anal. Biochem.*, Bd. 157, S. 375–380.
- Chef C-F, Chef Y, Dai KD, Chef P-L, Riley DJ und Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Bd. 16, S. 4691–4699.
- Chiosis G, Timaui MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L und Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Bd. 8, S. 289–299.
- Clarke PA, Hosteinl, Banerji U, Stefano FD, Maloney A, Walton M, Judson I und Workman P. 2000, "Gene expression profiling of human colon cancer cells following inhibition of signal transduction by 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of the HSP90 molecular chaperone", *Oncoene*, Bd. 19, S. 4125–33.
- Cogan ES, Birrell GB und Griffith OH. 1999 "A robotics-based automated assay for inorganic and organic phosphates", *Anal. Biochem.*, Bd. 271, S. 29–35.
- Connell P, Ballinger CA, Jiang J, Wu Y, Thompson LJ, Hohfeld J und Patterson C. 2001, "The co-chaperone CHIP regulates protein triage decisions mediated by heat shock proteins", *Nature Cell Biol.*; Bd. 3, S. 93–96.
- Conroy SE und Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Bd. 74, pp. 717–721.
- Deboer C, Meulman PA, Wnuk RJ und Peterson DH. 1970 "Geldanamycin, a new antibiotic", *J. Antibiot. (Tokyo)*, Bd. 23, S. 442.
- Farkas J, Bekassy S, Agai B, Hegedus M und Figueras F. 2000 "Acylation of resorcinol on clay catalysts", *Syn. Commun.*, Bd. 30, S. 2479.
- Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB und Toft DO. 2000, "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Bd. 5, S. 3305–3312.
- Hajipour AR, Baltork IM und Kianfar G. 1998, "Bis(1-benzyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane) peroxodisulphate: a mild and efficient oxidant for cleavage of nitrogen double bonds and oxidation of alcohols under anhydrous conditions", *Bull. Chem. Soc. Japan*, Bd. 71, S. 2655.
- Harder KW, Owen P, Wong LKH, Aebersold R, Clark-Lewis I und Jirik FR. 1994, "Characterization and kinetic analysis of the intracellular domain of human protein tyrosine phosphatases (HPTP) using synthetic phosphopeptides", *Biochem. J.*, Bd. 298, S. 395–401.
- Hemmila I und Webb S. 1997, "Time-resolved fluorometry: an overview of the labels and core technologies for drug screening applications", *Drug Discovery Today*, Bd. 2, S. 373–381.
- Henkel RD, Vandeberg JL und Walsh RA. 1988, "A microassay for ATPase", *Anal. Biochem.*, Bd. 169, S. 312–318.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D und Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Bd. 9, S. 2615–2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C und Roy-Burman P. 2000,

- "A novel association between the human heat shock transcription factor I (HSF1) and prostate adenocarcinoma, *Am. J. Pathol.*, Bd. 156, S. 857–864.
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P und Clarke PA, 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Bd. 61, S. 4003–4009.
- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC und Luqmani YA. 1992 "Clinical and biological significance of HSP89a in human breast cancer", *Int. J. Cancer*, Bd. 50, S. 409–415.
- Jolly C und Morimoto RI, 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Bd. 92, S. 1564–1572.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A und Monden M, 1999, "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Bd. 85, S. 1649–1657.
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA und Harrap KR, 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Bd. 53, S. 2581–2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG und Workman P, 1999, "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Bd. 91, pp. 1940–1949.
- Khilya VP, Aitmambetov A, Ismailov M und Grishko LG, 1994, "Synthetic and modified isoflavonoids XV. Interaction of synthetic analogs of isoflavones with hydrazine hydrate and its derivatives", *Chem. Natural Compounds*, Bd. 30, S. 580–583.
- Knochel P, Yeh MCP, Berk S und Talbert J, 1988, "Synthesis and reactivity towards acyl chlorides and enones of the new highly functionalized copper reagents $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ ", *J. Pro. Chem.*, Bd. 53, S. 2390.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S und Bepple T. 1992, "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Bd. 56, S. 538–539.
- Lanzetta PH, Alvarez LJ, Reinach PS und Candia OA, 1979 "An improved assay for nanomole amounts of inorganic phosphate", *Anal. Biochem.*, Bd. 100, S. 95–97.
- Lavery P, Brown MJB und Pope AJ, 2001, "Simple absorbancebased assays for ultra-high throughput screening", *J. Biomol. Screen.*, Bd. 6, S. 3–9.
- Le QTH, Umetani S und Matsui M, 1997, "Ion-size recognition of group 13 metals (Al^{3+} , In^{3+}) with modified diketones", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, Bd. 20, S. 3835–3840.
- Lebeau J, LeCholony C, Prosperi MT und Goubin G, 1991, "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJ/T24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Bd. 6, S. 1125–1132.
- Leigh WJ und Arnold DR, 1979, "Photochemical and thermal rearrangements of some 3H-pyrazoles", *Can. J. Chem.*, Bd. 57, S. 1186–1200.
- Maehama T, Taylor GS, Slama JT und Dixon JE, 2000, "A sensitive assay for phosphoinositide phosphatases", *Anal. Biochem.*, Bd. 279, S. 248–250.
- Maloney A, Walton MI, Sharp SY, Kelland LR, Jarman M, Prodromou C, Pearl L und Workman P., 1999, "Structureactivity relationships of the HSP90 inhibitor 17-allylamino 17-demethoxygeldanamycin analogues (17AAG)", *Clin. Cancer Res.*, Bd. 5, S. 3781.
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M und Neckers L, 2000a, "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Bd. 275, S. 37181–37186.
- Marcu MG, Schulte TW und Neckers L, 2000b, "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Bd. 92, S. 242–248.
- Martin KJ, Kritzman SM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB und Sager R, 2000, "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Bd. 60, S. 2232–2238.
- Morimoto RI, 1998 "Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators", *Genes and Dev.*, Bd. 12, S. 3788–3796.
- Nakano T, Alonso J, Grillet R und Martin A, 1979 "Pt 1, Isoflavonoids of the bark of *dipteryx odorata* willd (Aubl)", *J. Chem. Soc.*, S. 2107.
- Neckers L, Schulte TW und Momnaaugh E, 1999, "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Bd. 17, S. 361–373.
- Ochel H-J, Eichhorn K und Gademann G, 2001, "Geldanamycin: the prototype of a class of antitumor drugs targeting the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Cell Stress and Chaperones*, Bd. 6, S. 105–112.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A und Rodman L, 1997, "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) und 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am.*

Assoc. Cancer Res., Bd. 38, S. 308.

Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW und Pearl LH, 1998, "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Bd. 17, S. 4829–4836.

Penning TD, Kramer SW, Lee LF, Collins PW, Koboldt CM, Seibert K, Veenhuizen AW, Zhang YY und Isakson PC, 1997, "3,4-diarylpyrazoles: Potent and Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Bd. 7, S. 2121–2124.

Pratt WB, 1997, "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signaling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Bd. 37, S. 297–326.

Prodromou C und Pearl LH, 2000a, "Structure and in vivo function of HSP90", *Curr. Opin. Struct. Biol.*, Bd. 10, S. 46–51.

Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW und Pearl LH, 1997, "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Bd. 90, S. 65–75.

Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW und Pearl LH, 2000b, "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Bd. 19, S. 4383–4392.

Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW und Pearl LH, 1999, "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. pyrophosphatases Chem.*, Bd. 42, S. 260–266.

Rumsfeld J, Ziegelbauer K und Spaltmann F, 2000, "Highthroughput assay for inorganic pyrophosphatases using the cytosolic enzymes of *Saccharomyces cerevisiae* and human as an example", *Protein Expr. Purif.*, Bd. 18, S. 303–309.

Rutherford SL und Lindquist S, 1998, "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Bd. 396, S. 336–342.

Scheibel T und Buchner J. 1998 "The HSP90 complex-A superchaperone machine as a novel drug target", *Biochem. Pharmacol.*, Bd. 56, S. 675–682.

Schirmer EC, Queitsch C, Kowal AS, Parsell DA und Lindquist S, 1998, "The ATPase activity of hsp104, effects of environmental conditions and mutations", *J. Biol. Chem.*, Bd. 273, S. 15546–15552.

Schnur RC, Corman ML, Gallascun RJ, Cooper BA, Dee MF, Doty JL, Muzzi ML, Diorio CI, Barbacci EG und Miller PE, 1995a, "erbB2 oncogene inhibition by geldanamycin derivatives: synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationships", *J. Med. Chem.*, Bd. 38, S. 3813–3820.

Schnur RC, Corman ML, Gallascun RJ, Cooper BA, Dee MF, Doty JL, Muzzi ML, Moyer JD, Diorio CI und Barbacci EG, 1995b "Inhibition of the oncogene product p185erbB2 in vitro and in vivo by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives", *J. Med. Chem.*, Bd. 38, S. 3806–3812.

Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM und Sharma SV, 1999, "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Bd. 13, S. 1435–1448.

Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D und Neckers LM, 1998, "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Bd. 3, S. 100–108.

Schulte TW und Neckers LM, 1998, "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Bd. 42, S. 273–279.

Smith DF, 2001, "Chaperones in signal transduction", in: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, Hrsg.; Oxford University Press, Oxford und NY), S. 165–178.

Smith DF, Whitesell L und Katsanis E. 1998, "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Bd. 50, S. 493–513.

Soga S, Neckers LM, Schulte TW, Shiotsu Y, Akasaka K, Narumi H, Agatsuma T, Ikuima Y, Murakata C, Torinaoki T und Akinaga S, 1999, "KF25706, a novel oxime derivative of radicicol, exhibits in vivo antitumor activity via selective depletion of HSP90 binding signaling molecules", *Cancer Res.*, Bd. 59, S. 2931–2938.

Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D und Donner DB, 1995, "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Bd. 270, S. 3574–3581.

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU und Pavletich NP, 1997, "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Bd. 89, S. 239–250.

Stockwell BR, Haggarty SJ und Schreiber SL, 1999 "Highthroughput screening of small molecules in miniaturised mammalian cell-based assays involving post-translational modifications", *Chem. Biol.*, Bd. 6, S. 71–83.

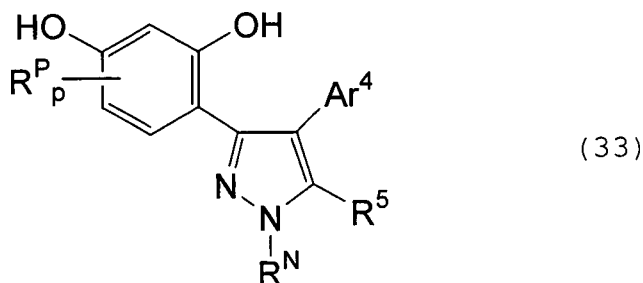
Supko JG, Hickman RL, Grever MR und Malspeis L., 1995, "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Bd. 36, S. 305–315.

Sybert K und Spiegel J, 2001, *Federal Register*, Bd. 66, S. 35443–35444.

- Terrett NK, Bell AS, Brown D und Ellis P, 1996 "Sildenafil (viagra TM): a potent and selective inhibitor of type 5 CGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction", Bioorg. Med. Chem. Lett., Bd. 6, S. 1819–1824.
- Tytell M und Hooper PL, 2001, "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Bd. 5, S. 267–287.
- Uehara U, Hori M, Takeuchi T und Umezawa H, 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Bd. 6, S. 2198–2206.
- Versteeg HH, Nijhuis E, Van Den Brink GR, Evertzen M, Pynaert GN, Van deventer JH, Coffe PJ und Peppenbosch MP, 2000, "A new phosphospecific cell-based ELISA for p42/p44 mitogenactivated protein kinase (MAPK), p38 MAPK, protein kinase B and cAMP-response-element-binding protein", Biochem. J., Bd. 350, S. 717–722.
- Wahala K und Hase TA, 1991, "Expedient synthesis of polyhydroxyisoflavones", J. Chem. Soc, PT 1, S. 3005.
- Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE und Neckers LM, 1994, "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Bd. 91, S. 8324–8328.
- Young JC, Moarefi I und Hartl FU, 2001, "HSP90: a specialized but essential protein-foldingtool", J. Cell. Biol., Bd. 154, S. 267–273.
- Zhang JH, Chung TD und Oldenburg KR, 1999, "A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays", J. Biomol. Screen., Bd. 4, S. 67–73.
- Zhao JF, Nakano H und Sharma S, 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation byradicol", Oncogene, Bd. 11, S. 161–173.
- Zhu L, Wehmeyer RM und Rieke, RD, 1991 "The direct formation of functionalizedalkyl (aryl) zinc halides by oxidation addition of highly reactive zinc with organic halides and their reactions with acid chlorides, α,β -unsaturated ketones, and allylic, aryl and vinyl halides", J. Org. Chem., Bd. 56, S. 1445, 1991.

Patentansprüche

1. Verwendung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in der Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Prionenkrankheit, Alzheimer-Krankheit oder Huntington-Krankheit, einer Verbindung der Formel:



worin:

Ar⁴ unabhängig bedeutet: eine C₅₋₂₀-Arylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist;

R⁵ unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

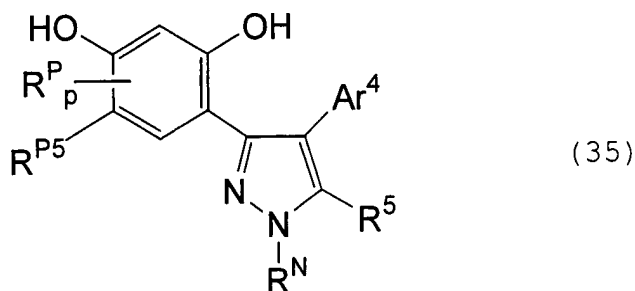
R^N unabhängig bedeutet: -H, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

p eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

jedes R² unabhängig bedeutet: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₂₀-Heterocyclyl oder C₅₋₂₀-Aryl;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat, Amid, Ester, Ether, chemisch geschützte Form oder Prodrug davon.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung die Formel aufweist:

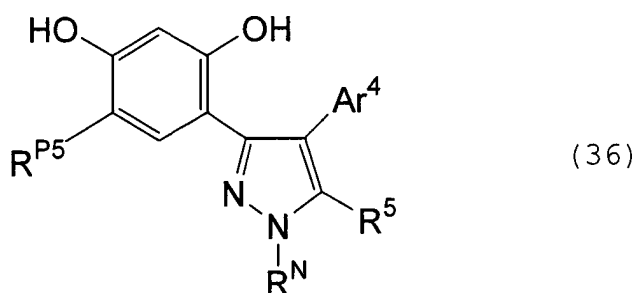


worin:

q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und

R^{P5} und jedes R^P jeweils unabhängig voneinander bedeuten: Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Ether, Formyl, Acyl, Carboxy, Ester, Acyloxy, Oxycarbonyloxy, Amido, Acylamido, Aminocarbonyloxy, Tetrazolyl, Amino, Nitro, Cyano, Azido, Sulfhydryl, Thioether, Sulfonamido, C_{1-7} -Alkyl, C_{3-20} -Heterocyclyl oder C_{5-20} -Aryl.

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, worin die Verbindung die Formel aufweist:

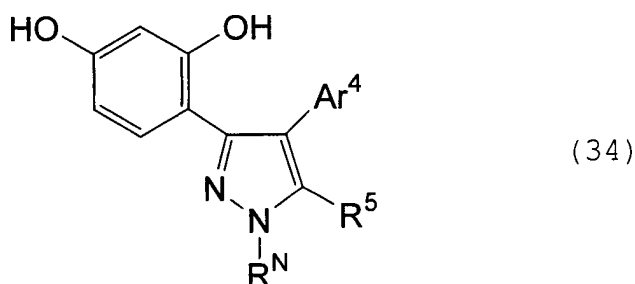


4. Verwendung gemäß Anspruch 3, worin R^{P5} Halogen, C_{1-4} -Alkyl oder C_{5-20} -Aryl ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 3, worin R^{P5} unabhängig bedeutet: -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -CF₃, -(CH₂)_wJ oder -Ph, worin w eine ganze Zahl von 1 bis 7 und J C_{5-20} -Aryl ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 3, worin R^{P5} -Me oder -iPr ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung die Formel aufweist:



8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Ar^4 eine monocyclische C_{5-6} -Heteroarylgruppe ist und gegebenenfalls substituiert ist.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Ar^4 eine monocyclische C_{5-6} -Carboarylgruppe ist und gegebenenfalls substituiert ist.

10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Ar^4 eine C_{5-20} -Arylgruppe ist, erhalten aus einem der folgenden, und gegebenenfalls substituiert ist: Benzol, Pyridin, Furan, Indol, Pyrrol, Imidazol, Thiazol, Isothiazol, Naphthalin, Chinolin, Benzimidazol, Benzothiofuran, Benzothiazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Benzodioxetan, Fluoren, Acridin und Carbazol.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Ar^4 Phenyl, Thiazol-5-yl oder Benzothiazol-2-yl ist und gegebenenfalls substituiert ist.

12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Ar^4 Phenyl ist und gegebenenfalls substituiert

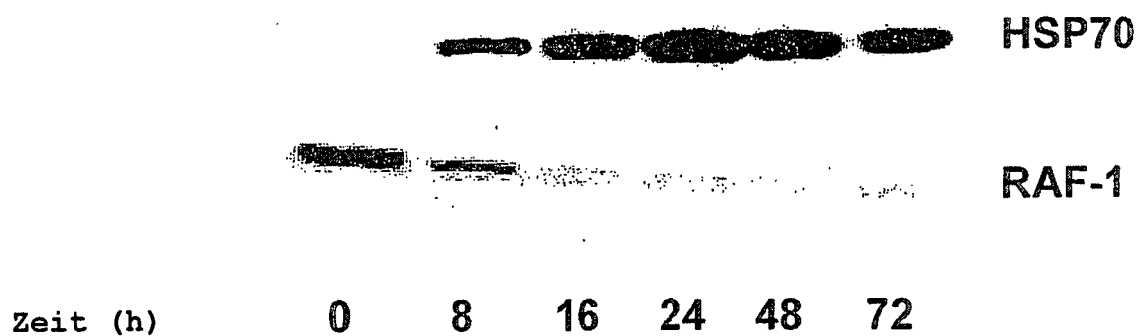
ist, aber nicht derart substituiert ist, daß es eine polycyclische Gruppe bildet.

13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R^5 Amido ist.
14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R^N -H oder C_{1-4} -Alkyl ist.
15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R^N -H, -Me oder -Et ist.
16. Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert zur Verwendung in einem Medikament.
17. Verwendung einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von nicht-östrogenabhängigem Krebs.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünner.
19. Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 15 definiert, vorausgesetzt daß, wenn p 1 ist und R^P Wasserstoff oder ein Methyl-, Ethyl- oder n-Propylsubstituent in der 5-Position des Phenylrings ist und R^N Wasserstoff oder Methyl ist und R^5 Wasserstoff oder Methyl ist, dann ist Ar^4 nicht Benzo[1,3]dioxol-5-yl oder 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1



FIGUR 2

